

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

LE TEST D'IMMOBILISATION DES TRÉPONÈMES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

par

YVES CLAUZEL

né le 18 mai 1927 à Douzens (Aude)

pour obtenir le grade de docteur en médecine

Imprimerie LAPÉTINA Frères

8, Rue Béatrix-Marguerite, 8

BÉZIEERS

— 1955 —

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

LE TEST D'IMMOBILISATION DES TRÉPONÈMES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

par

YVES CLAUZEL

né le 18 mai 1927 à Douzens (Aude)

pour obtenir le grade de docteur en médecine

Examineurs de la thèse :

M. L. CARRERE, professeur, président

M. P. RIMBAUD, professeur

M. P. PASSOUANT, agrégé

M. H. LATOUR, agrégé

} assesseurs

Imprimerie LAPÉTINA Frères

8, Rue Béatrix-Marguerite, 8

BÉZIERS

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VILLARD, GRYNFELTT, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIERE, doyen honoraire, J. DELMAS, MARGAROT.

Professeurs

Chaires :

Anatomie
Histologie
Physiologie
Physiologie appliquée
Chimie biologique médicale et toxicologie
Physique médicale
Anatomie pathologique et médecine expérimentale
Microbiologie
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique
Pathologie et thérapeutique générales
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale
Technique opératoire et chirurgie expérimentale
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales
Pathologie et clinique propédeutiques médicales
Clinique médicale
—
Clinique chirurgicale
—
Clinique obstétricale
Clinique des maladies mentales et nerveuses
Clinique des maladies des enfants et hygiène du 1^{er} âge
Clinique de dermato-syphiligraphie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique urologique
Clinique gynécologique
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale
Clinique de la tuberculose
Electro-radiologie

MM.
LAUX.
TURCHINI, assesseur.
HEDON.
LOUBATIERES
CHRISTOL.
PECH
BAUMEL.
CARRERE.
HARANT.
PAGES.
JANBON.
BERT.
CARRIEU.
FOURCADE.
LAPEYRIE.
MOURGUE-MOLINES.
PUECH.
GIRAUD, doyen.
BOULET.
LAPEYRE.
AIMES.
CADERAS de KERLEAL.
LAFON.
CHAPTAL.
P. RIMBAUD.
ETIENNE.
TRUC.
ROUX.
DEJEAN.
TERRACOL.
VIDAL.
LAMARQUE.

Professorat à titre personnel

Histologie

GRANEL.

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale
Chimie et physico-chimie biologiques
Hématologie médicale et anatomie pathologique

BOUCOMONT.
BENEZECH.
CAZAL.

Maitres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.
Anatomie GUERRIER.
..... m. de c. agr.
Microbiologie RENOUX, m. de c. agr.
Pathol. experim. PASSOANT.
..... m. de c. agr.
Médecine SERRE.
..... BALMES.
..... BERTRAND.
..... LATOUR.
..... N...

MM.
Chirurgie JOYEUX.
..... NEGRE.
..... ROMIEU.
Electro-radiologie BETOULIERES.
Neuro-chirurgie GROS.
Obstétrique DURAND.
Ophtalmologie VIALLEFONT.
Odonto-stomat. N...

Chargés de cours à titre permanent

Obstétrique

COLL de CARRERA,
agrégé libre.

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A LA MEMOIRE DE MON AMI ROGER CESSO

A MES AMIS



A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CARRERE

Professeur de Microbiologie

Hommage respectueux.

A MES JUGES :

Monsieur le Professeur RIMBAUD

Professeur de clinique dermato-syphiligraphique

Monsieur le Professeur agrégé PASSOUANT

Monsieur le Professeur agrégé LATOUR

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A Monsieur le Docteur ROUX

Assistant à la Faculté

INTRODUCTION

En 1950, les auteurs américains R. A. NELSON et M. M. MAYER, dans une très intéressante étude, annonçaient la mise au point d'une nouvelle réaction sérologique applicable au diagnostic de la syphilis.

Cette découverte, qui représentait en réalité l'aboutissement des efforts de nombreux chercheurs, révolutionnait véritablement la sérologie de la syphilis, en ce sens qu'elle constituait la première réaction directe qui, dépassant le stade expérimental, put être étendue à la pratique courante. Au demeurant, la spécificité étroite dont elle se recommandait la fit adopter avec enthousiasme par le clinicien, qui vit là un moyen de contrôler les réactions classiques parfois défaillantes.

Le test d'immobilisation des tréponèmes a été mis en route dès 1952 au laboratoire de microbiologie de la Faculté de MONTPELLIER, sous la haute direction du Pr. L. CARRÈRE, par le Dr. J. ROUX. C'est dans ce laboratoire que nous avons appris à le connaître et à apprécier sa valeur, au long de nos études bactériologiques.

Aussi nous a-t-il paru intéressant, grâce au recul acquis, de tenter la synthèse des connaissances nouvelles en ce domaine, en appréciant par la même occasion la valeur et la portée de la méthode. Chemin faisant, nous n'omettrons pas de signaler les résultats obtenus, tant sur le plan de la technique pure que de la clinique, par le laboratoire de microbiologie, en collaboration étroite avec les services hospitaliers.

Voici le plan que nous avons adopté :

HISTORIQUE.

PRINCIPE DU T.I.T.

TECHNIQUE DU T.I.T. ET SES MODIFICATIONS.

LE TEST QUANTITATIF.

LES TECHNIQUES DÉRIVÉES DU TEST D'IMMOBILISATION.

PREMIERS RÉSULTATS DU T.I.T.

QUELQUES NOTIONS D'IMMUNOLOGIE.

INTÉRÊT DU TEST D'IMMOBILISATION.

CONCLUSION.

HISTORIQUE

10 LES MÉTHODES SÉROLOGIQUES CLASSIQUES

On sait que la réaction de fixation du complément, imaginée par BORDET en 1901, permet de détecter la présence, dans le sang d'un sujet atteint d'une maladie microbienne, d'une substance de défense appelée *anticorps* élaborée spécifiquement contre le germe causal ou *antigène*. On sait également qu'il s'agit là d'une réaction indirecte, nécessitant pour être mise en évidence l'adjonction d'un *système hémolytique* comme témoin du comportement de l'*alexine* ou *complément*.

Cette méthode, d'une portée très générale, fut appliquée dès 1906 par WASSERMANN au diagnostic de la syphilis; l'anticorps qu'elle permettait de déceler fut désigné sous le nom assez imprécis de *réagine*. L'antigène utilisé était un extrait alcoolique de foie d'hérédosyphilitique, dont WASSERMANN n'avait aucune raison de mettre en doute la spécificité.

Par la suite, de nombreuses variantes furent données; puis, apparurent les réactions de *floculation*, dont, pour beaucoup d'auteurs, le principe est identique à celui de la réaction de WASSERMANN, seule la mise en évidence étant différente : on peut imaginer, en effet, que l'union de l'antigène et de l'anticorps se fait sous la forme d'un flocculat extrêmement discret, l'adjonction de substances comme le *cholestérol* (KAHN) ou le *baume de Tolu* (MEINICKE) aux antigènes n'ayant d'autre but que d'intensifier cette floculation et de la rendre directement perceptible.

Les travaux de PIERRE MARIE et FOIX, LAVEDITI et ARMAND DELILLE portèrent un coup à la notion de spécificité de la réaction de WASSERMANN, en démontrant que l'on pouvait utiliser comme antigène des extraits lipoïdiques d'organes sains. C'est ainsi que pendant longtemps on admit qu'il ne s'agissait que d'une pseudo-spécificité, liée à la présence, dans l'extrait, de certains lipoides tissulaires possédant une curieuse — et providentielle — affinité pour la « réagine » du sérum syphilitique.

Cependant, à la lumière des découvertes de EAGLE, HOELTZER, et plus près de nous des auteurs italiens d'ALESSANDRO, ODDO, COMES et PUCCINELLI, il faut encore une fois réviser cette conception : ces auteurs n'ont-ils pas démontré que le tréponème pâle, souche REITER, contenait un antigène lipidique possédant une structure analogue aux extraits lipoïdiques tissulaires ? En fait, l'antigène de WASSERMANN est très répandu dans la nature : s'il existe dans le tréponème, il est également présent dans beaucoup d'autres organismes. Ainsi s'explique la possibilité de rencontrer des anticorps en dehors de la syphilis, ce qui ne diminue en rien la spécificité de la réaction sur le plan immunologique, mais lui ôte une partie de sa valeur dans le cas particulier du séro-diagnostic.

2° LES PRÉCURSEURS DU TEST D'IMMOBILISATION

Quoi qu'il en soit, une telle méthode, dont le principe peut toujours être discuté, ne saurait satisfaire entièrement l'esprit de l'immunologiste, toujours à la recherche d'une spécificité plus étroite.

C'est pourquoi nombre de chercheurs, dans l'ombre de la réaction de WASSERMANN, s'appliquèrent à mettre au point une épreuve de sérologie directe, où fussent visibles, d'une façon immédiate, les effets du sérum contenant l'anticorps sur un antigène constitué par une suspension microbienne.

Malheureusement, il s'avéra extrêmement délicat de préparer un antigène convenable : aucun milieu de culture connu n'étant susceptible de convenir à la multiplication du tréponème, les chercheurs furent contraints de s'adresser à un matériel antigénique prélevé *in vivo* sur des lésions de syphilis humaine ou expérimentale ; ce procédé avait le gros inconvénient d'apporter dans la réaction, en même temps que l'antigène tréponémique, les anticorps agglutinants correspondants élaborés par l'organisme infecté.

C'est ainsi que TOURAINE, en 1912, s'il put dans de belles expériences démontrer l'action agglutinante du sérum syphilitique sur le *Treponema Pallidum*, n'arriva

pas à mettre au point une réaction utilisable sur le plan pratique, des phénomènes d'auto-agglutination spontanée en rendant la lecture délicate.

Cet auteur, qui peut être considéré, à juste titre, comme le précurseur du test d'immobilisation, mit également en évidence l'immobilisation et la mort des tréponèmes en sérums et sérosités syphilitiques, aux divers stades de la maladie et en différentes conditions expérimentales; il attribua ces phénomènes à la formation d'anticorps spécifiques, qu'il reconnaissait comme bien distincts des éléments qui interviennent dans les réactions sérologiques classiques. Voici ce qu'il écrivait, en 1911 :

« A côté du pouvoir agglutinant, nous croyons que
« le sérum des malades infectés par le tréponème possède
« aussi une action bactéricide sur le microbe pathogène...
« Les tréponèmes perdent leur mobilité et subissent la
« dégénérescence granuleuse beaucoup plus rapidement
« qu'en tout autre milieu physiologique et isotonique. »

Par la suite, les recherches changèrent de direction et divers auteurs s'attachèrent à démontrer que le sérum syphilitique était capable d'atténuer la virulence des tréponèmes (ZINSSER, HOPKIN et MC BURNEY, NOGUCHI et AKATSU, EBERSON, TANI et OGIUTI). Mais en ce domaine, il convient surtout de citer les expériences de TURNER (1939) qui précisa la manière de compléter l'action des *anticorps anti-tréponémiques séro-protecteurs* par l'addition de complément; la réaction qu'il élaborait consiste à mettre en présence pendant six heures le sérum suspect, une suspension de tréponèmes virulents pour le lapin (souche NICOLS) et de l'alexine. La suspension est ensuite inoculée par voie intradermique à un lapin neuf. Dans ces conditions, si le sérum suspect contenait des anticorps tréponémicides, le lapin n'est pas infecté, ou présente une lésion atténuée d'apparition lente; dans le cas contraire, on assiste à la production rapide d'un chancre d'inoculation typique.

D'après les résultats obtenus par TURNER, cette réaction, spécifique, ne se rencontre jamais en dehors d'une infection syphilitique; elle présente un indéniable intérêt, mais comme son interprétation est des plus délicate elle n'a pu être adoptée dans la pratique sérologique courante.

C'est à deux élèves de TURNER, cependant: NELSON et MAYER, que revint l'honneur de mettre au point un test tout aussi spécifique, d'une technique il est vrai également délicate, mais avec l'immense avantage de comporter une interprétation standard. La création de ce test ne fut rendue possible que grâce à la découverte, par ses auteurs, d'un *milieu de survie* permettant de conserver vivants et mobiles les tréponèmes pâles pendant un temps relativement long — parfois huit à dix jours, jamais moins de trente-six heures — sous réserve de certaines conditions, dont nous reparlerons plus loin. Il suffit alors de mettre en présence sérum du malade, suspension tréponémique vivante et complément pendant un certain temps pour observer l'immobilisation des tréponèmes; si, au contraire, on utilise le sérum d'un sujet indemne de syphilis, aucune immobilisation notable n'est constatée.

Cette réaction, nommée pour cette raison « *test d'immobilisation des tréponèmes* » se révéla rapidement promise à un brillant avenir: on peut la qualifier sans crainte de première réaction sérologique vraiment spécifique en matière de syphilis. En raison de son importance même, et des horizons nouveaux qu'elle ouvre elle nous a semble mériter les quelques développements techniques et cliniques que nous voulons lui consacrer.

PRINCIPE DU TEST D'IMMOBILISATION DES TRÉPONÈMES

Le sérum d'un sujet syphilitique contient, outre les anticorps intervenant au cours des réactions de sérologie classique désignés sous l'appellation de « *réagines* », d'autres anticorps, de nature très probablement différente, qui furent nommés « *immobilisines* », en accord avec leur mode d'action.

En effet, ces substances, mises au contact de tréponèmes vivants et mobiles, en présence de complément, se montrent capables de provoquer leur *immobilisation*, et même leur *lyse* au bout d'un temps plus ou moins long. Des études récentes sur la cinétique de la réaction montrent que le processus se décompose en deux temps :

— le premier, de beaucoup le plus long, voit se produire la fixation de l'anticorps sur le tréponème ;

— puis intervient le complément, qui produit l'immobilisation des germes sensibilisés.

Il s'agit, par conséquent, d'une authentique réaction du type ANTIGÈNE-ANTICORPS-COMPLÈMENT, dont la grande originalité, du moins dans le domaine de la syphilis, est de faire appel à un antigène constitué par le tréponème vivant et uniquement par lui.

Le test, dans sa rigoureuse simplicité, consistera donc à mettre en présence dans un tube, pendant un temps qui a été fixé à dix-huit heures, les trois éléments réagissants :

— *Sérum du malade.*

— *Suspension de tréponèmes* préparée extemporanément à partir d'une orchite syphilitique de lapin.

— *Complément*, sous forme de sérum de cobaye.

À ce tube qui constitue le *tube du test proprement dit*, on en adjoint un second contenant les mêmes éléments mais avec complément inactivé par chauffage : c'est le *tube témoin* ; il ne doit pas montrer d'immobilisation.

On procède ensuite à la lecture, par numération des tréponèmes restés mobiles dans les deux tubes, et des résultats de cette numération on déduit aisément le pourcentage d'immobilisation dans le tube test.

Enfin divers *témoins* sont prévus pour contrôler tous les éléments de la réaction de manière à ne tenir compte que des immobilisations rigoureusement spécifiques.

TECHNIQUES DU TEST D'IMMOBILISATION DES TRÉPONÈMES ET SES MODIFICATIONS

Malgré l'apparente simplicité de son principe, le test de NELSON et MAYER présente un certain nombre de difficultés, qu'il convient de ne pas négliger. On est amené, en effet, à manipuler des tréponèmes vivants et particulièrement virulents, avec lesquels l'expérimentateur est constamment exposé à l'infection. Il ne faut pas oublier non plus de protéger le *Treponema Pallidum*, *anaérobie strict*, contre la moindre trace d'oxygène; nous verrons que cette double exigence impose à l'opérateur certaines précautions indispensables.

D'autres écueils de moindre importance se présenteront également à tous les stades de l'exécution du test. Il serait trop long de les citer ici.

Retenons simplement que la réaction de NELSON est d'une exécution très délicate : de l'avis même d'A. SAUSSE, qui fut en France un des premiers à la pratiquer, « même avec les meilleures précautions, un certain nombre d'examens ne donnent pas un résultat satisfaisant. »

Au cours de cette partie technique, nous exposerons tout d'abord le protocole original tel qu'il fut conçu par NELSON et MAYER, puis, faisant suite à chacun des paragraphes, les modifications et simplifications préconisées successivement par les différents laboratoires qui ont eu l'occasion de réaliser le test d'immobilisation.

Nous envisagerons en premier lieu la suspension antigénique et sa préparation, temps capital pour la suite des opérations. Suivront quelques mots sur les autres éléments de la réaction; enfin, la pratique du test proprement dit fera l'objet d'un développement plus détaillé.

1^o LA SUSPENSION ANTIGÉNIQUE

Elle est constituée, nous l'avons vu, par une suspension de tréponèmes dans un milieu de survie synthétique. On doit la préparer, au moment de l'emploi, en broyant dans ce milieu les testicules d'un lapin syphilité. Bien entendu, toutes les opérations doivent être conduites aseptiquement et dans la mesure du possible à l'abri de l'oxygène de l'air, de façon à ne pas diminuer la vitalité du tréponème.

La source de tréponèmes

Les auteurs, et après eux tous ceux qui ont pratiqué le test d'immobilisation, se sont adressés à une souche de tréponèmes entretenue depuis longtemps en laboratoire, connue sous le nom de souche NICHOLS — du nom de celui qui l'isola en 1913 d'une méningite syphilitique. Elle a l'avantage d'être très pathogène pour le lapin, notamment par inoculation intra-testiculaire. Ainsi détermine-t-on l'apparition rapide d'une *orchite expérimentale*, lésion très commode à suivre et à prélever en vue de l'extraction des tréponèmes.

D'une façon générale, on aura soin de s'assurer, préalablement à toute inoculation, que l'animal ne présente pas une infection à *Treponema Cuniculi*; cette maladie, courante chez le lapin, pourrait être cause de préjudiciables erreurs en raison de l'immunité croisée entre les deux tréponématoses.

La souche se conservera aisément, au laboratoire, sur testicule de lapin, à raison d'un passage tous les deux ou trois mois.

Choix du lapin à utiliser

L'infestation tréponémique détermine rapidement chez le lapin la production d'anticorps immobilisants non seulement dans le sang mais au sein même du tissu testiculaire. Or, la suspension doit être absolument exempte de telles substances, sous peine de contenir des tréponèmes déjà sensibilisés *in vivo*, ce qui aboutirait à produire, en présence du seul complément, des immobilisations spécifiques spontanées.

NELSON et MAYER ont tourné la difficulté en utilisant exclusivement l'*orchite aigüe précoce*, déterminée artificiellement en diminuant la résistance des lapins à l'infection. Il suffit pour cela de maintenir les animaux à une température assez basse, aux alentours de 14° C.

La lésion ainsi développée présente un double avantage:

- *aigüe* : elle est riche en tréponèmes;
- *précoce* : elle apparaît et se développe suffisamment tôt pour pouvoir être utilisée avant que les anticorps ne soient formés.

Quels délais doit-on exiger pour considérer qu'il s'agit d'une orchite aigüe précoce? On admet généralement qu'elle doit apparaître entre le sixième et le dixième jour qui suivent l'inoculation. Passé ce temps, si elle ne s'est pas produite, mieux vaut rejeter l'animal. De plus, elle ne doit pas avoir plus de trois jours d'évolution au moment de son utilisation.

Pour apprécier l'apparition et le développement de l'orchite, on examinera quotidiennement les lapins par la palpation. On notera surtout, précisent DUREL et SAUSSE:

- *la fermeté du testicule*;
- *l'augmentation de volume*;
- *la progression par rapport à la veille*,

car c'est plus sur l'évolution des lésions que leur aspect à un moment donné que l'on devra se baser pour ne pas laisser passer le premier jour de l'orchite.

Un *œdème du scrotum*, une orchite *unilatérale* sont des éventualités qui ne prêteront pas à conséquence. Par contre l'apparition de *nodules intra-testiculaires* implique la mise au rebut de l'animal qui les présente.

Enfin, dans le cas où l'orchite ne fait pas sa preuve, on aura recours à la *ponction*, suivie d'un *micro-lavage* qui permettra d'effectuer une recherche de tréponèmes.

Modifications

La sensibilisation *in vivo* peut être à l'origine de résultats douteux ou même positifs à tort. Il est extrêmement important de l'éviter. Pour cela, diverses méthodes ont été proposées :

- INJECTIONS D'YPÉRITE NITRÉE à l'animal pendant les 4 à 5 jours qui précèdent l'inoculation (MAYER, SELDEEN).

— IRRADIATION PAR LES RAYONS X (NELSON). La dose suffisante (600 R) est appliquée le jour qui précède l'inoculation. Cette méthode entraîne la mort d'un lapin sur dix. Cependant, A. REYN porte la dose à 1000 R.

— INJECTIONS DE CORTISONE. A MONTPELLIER, la cortisone a été utilisée. Bien qu'intéressants, les résultats ne sont pas tels que le procédé mérite d'être poursuivi. Nous préférons faire le sacrifice précoce du lapin.

Tous ces procédés produisent une sidération momentanée du système producteur d'anticorps, probablement par destruction des *cellules blastiques*.

En raison de toutes les exigences conditionnant le choix de l'animal, on comprend que tous les lapins ne soient pas utilisables. Ainsi, le rapport du nombre de lapins utilisés par le nombre de lapins

inoculés varie selon les laboratoires de $\frac{1}{1,5}$ (LONDRES), à $\frac{1}{2,5}$ (LYON, PARIS-St-Lazare). A MONTPELLIER nous avons employé 162 lapins pour 80 tests (rapport $\frac{1}{2}$).

Le milieu de survie

D'après le protocole original de NELSON, les différents constituants du milieu seront préparés et conservés séparément sous forme de *solutions mères*.

Les voici brièvement énumérées:

— ALBUMINE BOVINE CRISTALLISÉE ou FRACTION V DU PLASMA DE BŒUF. — En solution à 5 p. 100 dans le sérum physiologique, ajustée à pH = 7 à la soude normale.

Ultrafiltrer, conserver à + 5° (15 jours maximum).

— TAMPON PHOSPHATE, ainsi constitué :

— 4 parties d'une solution de phosphate disodique 0,1 N
— 1 partie d'une solution de phosphate monopotassique 0,15 N.

Autoclaver, conserver à + 5°.

— BICARBONATE DE SODIUM. — En solution à 1,26 % dans l'eau bidistillée.

Autoclaver, conserver à + 5° (15 jours).

— SÉRUM PHYSIOLOGIQUE. — Solution de chlorure de sodium à 0,85 % dans l'eau distillée.

Autoclaver, conserver à + 5°.

— THIOGLYCOLATE DE SODIUM. — En solution à 1,5 % dans l'eau bidistillée.

Ultrafiltrer, conserver en flacons à bouchons paraffinés à — 20° ou mieux à — 60°.

— CHLORHYDRATE DE CYSTÉINE. — En solution à 0,63 % dans le sérum physiologique.

Ultrafiltrer. — Conserver comme le thioglycolate.

— GLUTATHION. — En solution à 1,23 % dans le sérum physiologique.

Ultrafiltrer. Conserver comme le thioglycolate.

— PYRUVATE DE SODIUM. — En solution à 1 % dans le sérum physiologique.

Ultrafiltrer. Conserver comme le thioglycolate.

— ULTRAFILTRAT DE SÉRUM DE BŒUF. — Conserver théoriquement à + 5° en atmosphère d'azote à 5 % de gaz carbonique.

Le milieu sera préparé à partir de ces solutions au moment même du test, avant toute autre manipulation. Les volumes de chacune d'entre elles, exactement mesurés, devront être versés dans un *Erlenmeyer* stérile, à l'aide de pipettes stériles.

Nous donnons, ci-dessous, à titre indicatif, les doses de chaque constituant pour 40 ml. de milieu (volume suffisant pour deux testicules).

L'ordre indiqué devra être scrupuleusement respecté.

A titre de référence, sont indiquées également les concentrations des solutions mères et finales dans le test.

Constituants	Solutions-mères Concentration en %	Doses pour 40 ml en ml	Concentration finale en %
ALBUMINE CRISTALLISÉE	5	20	2
TAMPON PHOSPHATE ..			
— $\text{PO}_4 \text{ H Na}^2$	3.58	5	0.36
— $\text{PO}_4 \text{ H}^2 \text{ K}$	2.04	1.26	0.05
SÉRUM PHYSIOLOGIQUE.	0.85	4.64	
ULTRAFILTRAT	pur	2.50	5
GLUTATHION	1.23	1.26	0.03
CYSTÉINE	0.63	1.26	0.02
PYRUVATE DE SODIUM.	1	0.62	0.01
THIOGLYCOLATE	1.50	2.40	0.06
BICARBONATE	1.26	2.26	0.06

Dans cette formule si étudiée, quels sont les constituants qui favorisent la survie des tréponèmes ? Ce sont *l'acide pyruvique, les substances soufrées* (cystéine, thioglycolate, glutathion) et *l'ultrafiltrat de sérum de bœuf*. De ce dernier produit, d'ailleurs, NELSON et RICE sont parvenus à isoler le principe actif, qui est un corps cristallisé répondant à la formule $C_{12}H_{22}O_{10}$, H_2O . Son action sur le tréponème se substitue à celle de l'ultrafiltrat pris dans sa totalité.

Modifications

— *Portant sur la composition du milieu* : Il faut signaler surtout le remplacement de l'*Albumine bovine* par des produits albuminiques extraits du *Sérum humain* (THIVOLET, JANKE) et même sa suppression pure et simple, avec substitution d'une quantité équivalente de *Glutathion, Pyruvate* et *Cystéine* (Clinique dermato-syphiligraphique, ZAGREB).

D'autre part, certains auteurs (RANQUE) utilisent comme milieu de survie du *Sérum inactivé de jeunes lapines vierges*. Cette méthode, qui a l'avantage de sa grande simplicité, donne des résultats très satisfaisants. C'est celle que nous utilisons à MONTPELLIER.

Enfin, PAUTRIZEL, pour réduire le nombre de résultats faussés par la présence de pénicilline dans les sérums testés, adjoint systématiquement au milieu de survie une certaine quantité de *Pénicillinase*.

— *Portant sur les concentrations* : une seule innovation, adoptée par de nombreux Laboratoires : La quantité de *Thioglycolate de Sodium* est augmentée en proportion *quadruple* ou *quintuple* de la concentration originale. La survie des tréponèmes serait facilitée.

— *Portant sur la préparation du milieu*. Le milieu est préparé à l'avance, filtré et conservé à -20° (PAUTRIZEL, THIVOLET). Il peut garder ainsi toute sa valeur pendant plusieurs semaines. A VIENNE (*Institut d'Hygiène*) ce sont les différentes solutions qui sont préparées, à concentration quintuple de la concentration nécessaire et conservées. Le milieu est préparé 24 heures avant le test, grâce à ces solutions, et la stérilité vérifiée à l'étuve à 35° .

FRIBOURG - BLANC, lui, mélange les produits secs en proportion convenable et les conserve en atmosphère d'azote. Pour le test, ce mélange est dissous dans la quantité nécessaire de tampon, de bicarbonate et de sérum physiologique. Le tout est filtré sur filtre spécial. Seule la fraction V du plasma de bœuf est préparée séparément.

Le mélange gazeux

Le tréponème étant anaérobie strict, il convient de préserver sa vitalité en manipulant au maximum à l'abri de l'oxygène de l'air. On opérera donc dans des récipients clos dont l'atmosphère sera remplacée par un gaz inerte. En l'occurrence il s'agit de l'azote, auquel on adjoint du gaz carbonique dans la proportion de 5%; ce dernier exerce indiscutablement une action favorable à la survie.

La tolérance à l'égard des traces d'oxygène a été fixée de 0,2 à 0,4 %.

Modifications

Elles visent précisément à diminuer la teneur en oxygène du mélange gazeux. A la suite des danois A. REYN et NIELSEN, de nombreux laboratoires ont adopté la méthode de purification du gaz par passage sur une colonne de cuivre chauffé. La faible teneur en oxygène est ensuite contrôlée sur une solution alcaline d'acide pyrogallique.

SAUSSE et BOREL estiment cependant que la limite peut être fixée à 0,04 %, c'est-à-dire 10 fois moins que dans la technique originale de NELSON. A cette faible concentration, l'oxygène ne semble pas avoir d'influence néfaste sur la vie du tréponème.

Préparation de l'antigène

Le milieu de survie étant ainsi préparé (40 ml. constituent une dose suffisante pour deux testicules) on en verse environ les deux tiers dans une fiole à extraction. Celle-ci n'est autre chose qu'un flacon conique pouvant être fermé hermétiquement. De plus, par une tubulure latérale il est possible de la mettre en communication avec la trompe à vide ou la bouteille de mélange gazeux $N^2 - CO^2$ — Un modèle particulièrement simple a été breveté par SAUSSE.

La première opération consiste à purger la fiole de son atmosphère et à la remplir à deux reprises avec le mélange gazeux. Elle est ensuite fermée et portée dans un bain-marie à 35° avec agitateur, pendant trente minutes. Ce délai est nécessaire à l'établissement de l'équilibre entre le milieu de survie et les gaz ambiants.

Pendant ce temps, on a sacrifié le lapin choisi par une injection intra-veineuse de 20 cm³ d'air. Les pédicules scrotaux sont serrés dans une pince, sectionnés en arrière de celle-ci, et le tout est apporté dans une cabine germicide, dont la lampe à rayons ultra-violet a été préalablement allumée. Là, l'opérateur incise les enveloppes, détache le testicule et le place sur un tranchoir à lames multiples. Le rôle de cet appareil est de découper l'organe en tranches parallèles d'un millimètre d'épaisseur, sans les séparer entièrement. On rince alors les tranches au sérum physiologique glacé et on les porte dans la fiole à extraction. La même opération est pratiquée avec le second testicule en prenant soin de renouveler l'atmosphère gazeuse après chaque ouverture.

La fiole est ensuite soumise à l'agitation dans le bain-marie pendant trois quarts d'heure. Au bout de ce temps, la richesse en tréponèmes est contrôlée au microscope à fond noir: l'optimum à atteindre est de dix à quinze organismes par champ objectif N° 6. Si les tréponèmes sont trop nombreux on usera du milieu mis en réserve pour diluer la suspension. Si au contraire, leur nombre est insuffisant, il faudra continuer l'extraction jusqu'à une durée de deux heures, au delà de laquelle l'enrichissement devient négligeable.

Enfin la suspension est centrifugée pendant dix minutes à 1.200 T.M. pour éliminer les débris cellulaires, puis décantée dans un *Erlenmeyer*: elle est prête à être utilisée.

Modifications

Pour tuer le lapin, A. REYN pratique une ponction cardiaque avec exsanguination, tandis qu'à l'institut d'Hygiène de HAMBOURG, on préconise l'injection intra-veineuse de 5 cm³ d'Évipan.

— De même A. REYN prélève les testicules par voie abdominale, méthode beaucoup plus simple que nous avons également adoptée.

— Le découpage des testicules a été pratiqué à l'aide des instruments les plus divers, depuis le moule à œufs, le «Slicer» ou tranchoir et le broyeur spécial de DUREL et SAUSSE jusqu'aux simples ciseaux ou bistouri.

— SAUSSE inaugure, en outre, une technique plus audacieuse: il supprime la cabine germicide, effectuant toutes les opérations à l'air libre, à l'abri des courants d'air. Nous avons repris cette idée en la modifiant toutefois légèrement: nous travaillons dans les condi-

tions de la bactériologie normale, devant un bec BUNZEN, et cela nous donne d'excellents résultats.

— *Les durées de l'extraction* varient suivant les auteurs de 30 m. à 3 heures, à une température allant de 30° à 35°. PAUTRIZEL se contente de la température du laboratoire. L'agitation est lente dans la majorité des cas, vigoureuse au contraire pour WILKINSON.

Enfin, DOEPFMER prélève une petite quantité de tréponèmes pour l'inoculation, avant de pratiquer l'extraction pour le test. Quant à nous, nous avons remplacé l'agitation au bain-marie par l'agitation à l'étuve, à l'aide d'un simple appareil de KAHN spécialement adapté.

— *Une dernière méthode*, encore au stade expérimental, consiste à conserver par le froid les testicules infectés. Elle est due aux recherches de F.-W. CHORPENNING. Les organes, prélevés selon le mode habituel, sont découpés, congelés rapidement à — 70° sans milieu, puis conservés à — 65° en tubes stériles en évitant les variations de température. Dans ces conditions, les tréponèmes peuvent encore servir pour le test après 6 à 12 semaines. Cet intéressant procédé, s'il pouvait être standardisé, fournirait une source de tréponèmes utilisable à tout moment, libérant le praticien de la servitude qui le lie à la date d'apparition de l'orchite. Les opérations au moment du test en seraient simplifiées d'autant.

NELSON, THIVOLET et MAGNUSON ont repris chacun pour leur compte les travaux de CHORPENNING avec plus ou moins de succès, mais jusqu'à maintenant, aucune technique définitive n'a pu être mise au point.

2° LES AUTRES ÉLÉMENTS DE LA RÉACTION

Ce sont le complément ou alexine, les sérums humains à tester et un mélange de sérums de lapins syphilitisés destiné à servir de témoin positif (*Nichols Pool* des Anglo-Saxons).

Le complément

On s'adresse comme d'habitude au sérum de cobaye mâle, de préférence frais. (On peut cependant le conserver à condition qu'il ne perde pas son activité.) Le prélèvement se fera par ponction cardiaque, l'animal étant à jeûn depuis la veille, et on ne dépassera pas 10 cm³. Le

cobaye ne devra pas être ponctionné à nouveau avant au moins trois semaines, car on risquerait de voir diminuer le pouvoir alexique de son sérum.

Le meilleur complément est fourni par le mélange des sangs de douze cobayes adultes (pesant chacun 500 à 600 grammes). Ce mélange centrifugé à froid pendant trente minutes à 3.000 tours, sera conservé *lyophilisé* ou congelé à -20° (et mieux à -60°).

Modifications

Pour la récolte du complément, A. REYN, décapite les cobayes et prélève toute la masse sanguine.

L'Institut d'Hygiène de HAMBOURG utilise pour la conservation une solution antiseptique ainsi constituée :

— sulfate de potassium	10 parties
— acide borique	4 parties
— eau distillée	86 parties

Le complément, additionné à parties égales de cette solution, est placé pendant 14 jours à $+4^{\circ}$. Il peut alors être utilisé pendant des mois.

Les sérums humains à tester

Le sang, prélevé stérilement à la seringue, est mis à coaguler en tubes à centrifuger bouchés. Le caillot est décollé au bout de deux heures, et on attendra encore six heures avant de décanter le sérum à l'aide d'une pipette à boule stérile. Les différents sérums ainsi préparés seront immédiatement placés à -20° pour éviter la destruction des anticorps.

Au moment du test, on les inactivera par chauffage à 56° pendant trente minutes. Si le malade est traité à la pénicilline, on ajoutera à son sérum 0,1 cm³ de *Penicillinase* par centimètre cube.

Modifications

Quelques laboratoires procèdent systématiquement à l'adjonction de *Pénicillinase* dans tous les sérums (DARDANONI).

Le Nichols Pool

Il est constitué par le mélange des sangs de plusieurs lapins infectés depuis au moins deux mois par le *Trepo-*

nema Pallidum (souche NICHOLS). Ce pool est destiné à servir de témoin positif au cours de la réaction. Il est stocké en tubes à hémolyse à la température de — 20°.

3° LE TEST PROPREMENT DIT

Les sérums à tester sont groupés par séries de vingt à trente et inactivés par chauffage à 56° pendant trente minutes. Pour chacun d'eux, on utilisera deux tubes (à hémolyse, modèle courant) : l'un est le tube réaction, l'autre le témoin du sérum. Chaque série est, en outre, accompagnée d'un ensemble de sept tubes témoins généraux, dont le rôle est de contrôler les divers éléments en présence.

Protocole d'exécution du test

1. — Tubes propres à chaque sérum

— TUBE RÉACTION. — Il contient le SÉRUM A TESTER, le COMPLÉMENT ACTIF et la SUSPENSION ANTIGÉNIQUE.

— TUBE TÉMOIN. — MÊMES ÉLÉMENTS, mais le complément est inactivé par chauffage à 56°. Ce témoin est destiné à éliminer l'action toxique non spécifique que peut présenter le sérum du malade (toxicité propre ou liée à la présence d'un médicament tel que la pénicilline) ainsi que les immobilisations spontanées.

2. — Tubes témoins généraux

— TUBE 1. — Il contient uniquement SÉRUM PHYSIOLOGIQUE et ANTIGÈNE. C'est le témoin de la bonne survie des tréponèmes dans le milieu seul.

— TUBE 2. — ULTRAFILTRAT, COMPLÉMENT INACTIF et ANTIGÈNE. — Comparé au tube 1, montre que le complément n'est pas lui-même toxique.

— TUBE 3. — ULTRAFILTRAT, COMPLÉMENT ACTIF et ANTIGÈNE. — Il décèle la sensibilisation des tréponèmes *in vivo*.

— TUBE 4. — NICHOLS POOL à une dilution déterminée $\frac{I}{X}$, COMPLÉMENT INACTIF, ANTIGÈNE. — Il contrôle la non-toxicité du Nichols Pool.

— TUBE 5. — NICHOLS POOL à la dilution $\frac{I}{X}$, COMPLÉMENT ACTIF, ANTIGÈNE.

— TUBE 6. — NICHOLS POOL à la dilution $\frac{I}{Y}$, COMPLÉMENT ACTIF, ANTIGÈNE.

— TUBE 7. — NICHOLS POOL à la dilution $\frac{I}{Z}$, COMPLÉMENT ACTIF, ANTIGÈNE.

Ces trois derniers tubes constituent les témoins positifs. Ils permettent de mesurer la sensibilisation *in vivo*, même partielle, des tréponèmes, par une augmentation apparente du titre du *Nichols Pool*.

Les trois dilutions $\frac{I}{Y}$, $\frac{I}{X}$, $\frac{I}{Z}$, sont choisies de façon

à ce que la dilution moyenne $\frac{I}{Y}$ donne 50 % d'immobi-

lisation. Les dilutions extrêmes $\frac{I}{X}$ et $\frac{I}{Z}$ sont les dilutions

inférieure et supérieure de raison $1/2$ ou $1/3$. Elles donnent environ 80 % et 20 % d'immobilisation.

L'activité du *Nichols Pool* est connue : elle a été mesurée une fois pour toutes par rapport à un sérum connu.

Répartition des éléments

Chaque tube du test (excepté le témoin général N° 1) va recevoir dans l'ordre :

Sérum ou équivalent (ultrafiltrat, pool)	0,05 cm ³
Complément (actif ou inactif)	0,10 cm ³
Suspension antigénique	0,35 cm ³

TOTAL 0,50 cm³

0,05 1

La dilution finale du sérum est donc : $\frac{0,05}{0,5} = \frac{1}{10}$

0,5 10

Tous les éléments seront distribués à l'aide de pipettes de KAHN stériles, changées chaque fois. La répartition aura lieu devant une flamme, dans les conditions habituelles d'aseptie bactériologique.

Voici dans un tableau le détail des doses pour chaque produit:

TUBES	Réaction	Témoin Sérum	1	2	3	4	5	6	7
Sérum suspect	0,05	0,05							
Ultrafiltrat				0,05	0,05				
Nichols Pool						0,05	0,05	0,05	0,05
Sérum physiologique			0,20						
Complément actif	0,10				0,10		0,10	0,10	0,10
Complément inactif		0,10	0,10	0,10		0,10			
Antigène	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35

Les tubes sont ensuite placés dans un dessiccateur, celui-ci est purgé de son air, rempli à trois reprises avec le mélange gazeux et porté à l'étuve à 35° pour un séjour de dix-huit heures.

Lectures

Elles se font au microscope à fond noir, à un grossissement suffisant (par exemple : objectif N° 5, oculaire N° 6). Après agitation légère, une goutte de liquide est prélevée dans chaque tube au moyen d'une anse de platine, placée entre lame et lamelle, et examinée. On procède à la numération de cinquante tréponèmes, mobiles

ou immobiles; les tréponèmes *mobiles* sont enregistrés à l'aide d'un compteur à main, ce qui permet d'établir pour chaque tube le pourcentage de *mobilité*.

— Une première lecture a lieu au départ du test : elle est destinée à contrôler la mobilité de l'émulsion de tréponèmes, qui doit être proche de 100 %. On peut cependant tolérer une légère diminution, de l'ordre de 10 %.

— La lecture proprement dite se fait après dix-huit heures d'incubation. Elle commence par l'examen des témoins, dans l'ordre suivant :

1. — *Témoins généraux* 1, 2, 3, 4. Ils doivent être négatifs, c'est-à-dire donner 90 % de *mobilité* au moins. Au-dessous de 80 % on ne pourra tenir compte, dans les tubes réaction, que des résultats très nets en plus ou en moins. Au-dessous de 70 % l'ensemble du test est inutilisable et à rejeter.

2. — *Témoins généraux* 5, 6, 7. Ils doivent être positifs, chacun à un degré différent : respectivement 80 %, 50 %, 20 %, *d'immobilisation*.

3. — *Témoin du sérum suspect*. La *mobilité* doit y être conservée. Si elle est inférieure à 70 %, le sérum correspondant sera rejeté.

Expression des résultats

On appliquera la formule, donnée par NELSON :

$$\% \text{ I.S.} = \frac{(\text{Mobilité tube témoin} - \% \text{ Mobilité tube réaction}) \times 100}{\% \text{ Mobilité tube témoin}}$$

qui ne tient compte que de l'immobilisation spécifique (I.S.). En effet, en retranchant l'immobilisation non spécifique trouvée dans le tube témoin, on fait la part de la perte de mobilité spontanée, que subissent quelques-uns des tréponèmes. De plus, on met en évidence l'action des facteurs toxiques pouvant être présents dans le sérum.

Pour l'interprétation, NELSON et MAYER recommandent la notation suivante:

- 0 à 19 % *test négatif*;
- 20 à 50 % *test douteux*;
- 50 % et plus *test positif*.

Les résultats sont en général franchement positifs ou négatifs : les tests douteux sont assez rares. Lorsqu'on a affaire à l'un de ceux-ci, il est conseillé de le tester à nouveau avant de le communiquer au clinicien.

Contrôle du complément résiduel

Le complément est une substance fragile: il a pu être détruit en partie :

— soit par son séjour à 35° pendant dix-huit heures;

— soit par l'action anti-complémentaire éventuelle d'un sérum.

Pour cette raison, on en a mis un large excès au cours de la réaction, excès dont la présence va être contrôlée maintenant à l'aide d'une banale réaction d'hémolyse. Ainsi évitera-t-on les résultats faussement négatifs ou les diminutions artificielles du titre.

Aussitôt après la lecture, on distribue dans tous les tubes réaction et dans un des témoins à complément inactif — qui va jouer le rôle de témoin hémolyse nulle :

— 0,15 cm³ d'une solution tampon au VÉRONAL (pH = 7,4) dont voici la composition :

CHLORURE DE SODIUM	83,8 g.
BICARBONATE DE SODIUM	2,52 g.
DI-ÉTHYL-BARBITURATE DE SODIUM	3,0 g.
ACIDE DI-ÉTHYL-BARBITURIQUE	4,6 g.
CHLORURE DE MAGNÉSIUM	1,0 g.
CHLORURE DE CALCIUM	0,2 g.
EAU	2.000 cm ³

à diluer au cinquième pour l'emploi.

— 0,15 cm³ d'une suspension d'HÉMATIES DE MOUTON SENSIBILISÉES de la façon suivante :

les hématies sont lavées et diluées à 10 % dans le tampon;

on prépare une solution mère de sérum anti-mouton

au vingtième dans le sérum physiologique. Cette solution est à son tour diluée au vingtième au moment de son utilisation;

les hématies et le sérum anti-mouton sont mélangés à parties égales; on laisse sensibiliser pendant dix minutes.

Les tubes sont placés au bain-marie à 35° pendant une demi-heure. La lecture est faite de façon classique, en évaluant le pourcentage d'hémolyse à l'aide de une à quatre croix :

100 % : + + + +

50 % : + +

0 % : 0

Pour que les tests à résultat négatif soient valables, il faut que l'hémolyse dans les tubes réactions correspondants atteigne au moins 50 %.

Titration du complément

Il a lieu comme en sérologie classique, par la méthode des dilutions, en présence d'hématies de mouton sensibilisées: on ajoute seulement la solution tampon au véronal. Un bon complément doit donner l'hémolyse totale aux environs du 1/200 et 50 % d'hémolyse vers le 1/300.

Modifications

1. - *Dans la répartition des éléments.* — Certains auteurs (NELSON, RANQUE) préparent à l'avance un mélange suspension antigénique-complément dans les proportions voulues (d'ailleurs variables : 3,5 pour 1,5 — 4 pour 1, etc...).

Cette méthode dite du « COCKTAIL » permet un gain de temps appréciable dans la répartition.

D'autre part, pour éviter la destruction du complément consécutive à un chauffage prolongé à 35°, quelques-uns jugent préférable de distribuer le complément en deux fois (la moitié de la dose au début, la deuxième moitié après 12 à 18 heures, suivant les auteurs). Certains enfin ajoutent le complément en une seule fois 6 heures après le début du test.

A MONTPELLIER, nous sommes restés fidèles à la méthode originale de NELSON et mettons le complément en une fois au début du test.

2. - *Dans les volumes et temps d'incubation.* — La modification la plus importante à signaler est l'augmentation de la dose d'alexine, jugée insuffisante par beaucoup d'auteurs. Elle est portée à 0.15 cm³ au lieu de 0.10.

A REYN, DUREL et SAUSSE, FRIBOURG-BLANC ont, d'autre part, augmenté la durée de l'incubation jusqu'à 24 heures et même 42 heures (A. REYN).

Encore une fois, nous n'avons pas cru devoir suivre ces auteurs, la dose de complément originale (0,10 cm³) et le temps d'incubation de 18 heures nous ayant toujours donné satisfaction.

3. - *Dans les témoins.* — A COPENHAGUE, A. REYN a élargi et standardisé la gamme des témoins positifs. Ainsi, au lieu des tubes

4, 5, 6, 7, (Nichols Pool à des dilutions $\frac{I}{X} \frac{I}{X} \frac{I}{Y} \frac{I}{Z}$, à choisir

au moment du test), elle utilise 7 tubes (N^{os} 4 à 10) dans lesquels le sérum de lapin syphilitique est à des dilutions standards :

1	1	1	1	1	1	1
—	—	—	—	—	—	—
10	10	30	90	270	810	2430

LEVADITI, VAISMAN et HAMELIN suppriment le complément inactif dans les tubes témoins négatifs. Ceux-ci ne contiennent alors que :

—	sérum		0,05
—	antigène		0,20

d'où économie de travail et de suspension antigénique.

4. - *Dans le contrôle du complément résiduel.* — La question a été posée de savoir si les propriétés hémolytique et immobilisante sont supportées par une seule et même fraction du complément.

S'il en était autrement, on pourrait se demander dans quelle mesure est valable l'estimation, par l'hémolyse, du complément résiduel à l'immobilisation.

Pour parer à cet inconvénient, nous utilisons, à la suite de THIVOLET, la méthode suivante :

On ajoute après la lecture, dans tous les tubes qui ne présentent pas d'immobilisation, un sérum immobilisant d'un titre élevé. Une lecture est faite après 3 heures d'incubation à 35° : les tubes où se manifeste une immobilisation sont considérés comme contenant du complément résiduel.

4° L'ENTRETIEN DE LA SOUCHE

Après exécution du test, il faut songer à inoculer un nouveau lapin, pour remplacer celui qui a été utilisé. Pour cela, on reprend le matériel virulent demeuré dans la fiole à extraction par quelques centimètres cubes de milieu de survie.

La fiole est placée sous atmosphère d'azote carbonique et soumise à l'agitation pendant vingt minutes.

La suspension obtenue est centrifugée à 2.500 tours/minute jusqu'à obtention d'un liquide surnageant suffisamment clair. La richesse en tréponèmes est contrôlée sous le microscope (il faut de 30 à 100 organismes par champ 5×6). Après désinfection de la peau du scrotum à l'alcool, on inocule 0,3 à 0,7 cm³ du liquide dans chaque testicule.

LE TEST QUANTITATIF

La valeur en pourcentage des immobilisations obtenues dans le test qualitatif ne donne pas immédiatement le titre des anticorps immobilisants.

La connaissance de ce titre peut être cependant importante sur le plan clinique pour juger de l'évolutivité de l'infection, notamment en cours de traitement. Aussi NELSON a-t-il élaboré une méthode quantitative, dont nous allons donner brièvement le principe et les modalités.

Par le jeu de dilutions successives, on épuise la quantité d'anticorps contenue dans le sérum, ce qui se manifeste, à partir d'une certaine dilution, par la baisse progressive, ou virage, du taux d'immobilisation.

La dilution nécessaire pour obtenir ce résultat est exprimée par un chiffre d'autant plus faible que le titre du sérum est plus élevé. Aussi a-t-on défini le titre comme l'inverse de la dilution de sérum qui donne un pourcentage d'immobilisation spécifique égal à 50 %; ce chiffre étant choisi parce qu'indiquant avec certitude que l'on a atteint la zone de virage.

Reste à trouver cette dilution, variable suivant les

sérums de $\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{10.000}$, avec le minimum de tâtonne-

ments. Le problème est résolu grâce à un procédé de construction graphique.

Le pourcentage d'immobilisation étant fonction de la dilution (donc de son inverse le titre), on a pu en étudier expérimentalement les variations.

Reportées sur le quadrillage semi-logarithmique, d'usage courant en biologie, logarithme des titres t en ordonnées, pourcentage d'immobilisation i en abscisses, elles ont fourni dans une série d'expériences une série de droites dans les limites du virage, c'est-à-dire pratiquement entre 80 % et 20 %.

Entre ces limites, la fonction t est d'allure exponentielle, et la fonction i , son inverse, logarithmique, puisque l'on peut écrire l'équation des droites :

$$(1) \quad \log t = a i + b$$

et, repassant aux nombres :

$$(2) \quad 10^{\log t} = t = 10^{a i + b}$$

Ainsi, dans la pratique du laboratoire, avec deux points seulement, correspondant à deux dilutions, et et mieux avec trois (le troisième point servant alors de vérification) nous pourrons construire notre droite sur le papier semi-logarithmique et en tirer exactement le titre correspondant à l'immobilisation 50 %.

Pour obtenir des points intéressants de la droite il faut utiliser trois dilutions appropriées capables de donner des immobilisations de 80 %, 50 % et 20 %.

DUREL et SAUSSE, en France, ont eu le mérite de proposer une échelle de dilutions remarquablement adaptée à la méthode: à l'échelle en pourcentage des abscisses, véritable progression arithmétique, il font correspondre tout naturellement pour les ordonnées une progression

géométrique de premier terme 10 et de raison $\sqrt[10]{10}$, donnant pour les dilutions la suite:

I	I	I	I	I	I	I	I	I
10	21,5	46,2	100	215	462	1000	4620	10.000

La raison $\sqrt[10]{10}$ judicieusement choisie, produit la répétition ingénieuse de l'échelle entre 10 et 100, 100 et 1.000, etc. ; elle partage en outre l'axe des y en segments égaux, assurant la précision.

Trois dilutions consécutives de cette échelle convenablement choisies, donnent généralement des immobilisations voisines de 80 %, 50 % et 20 %.

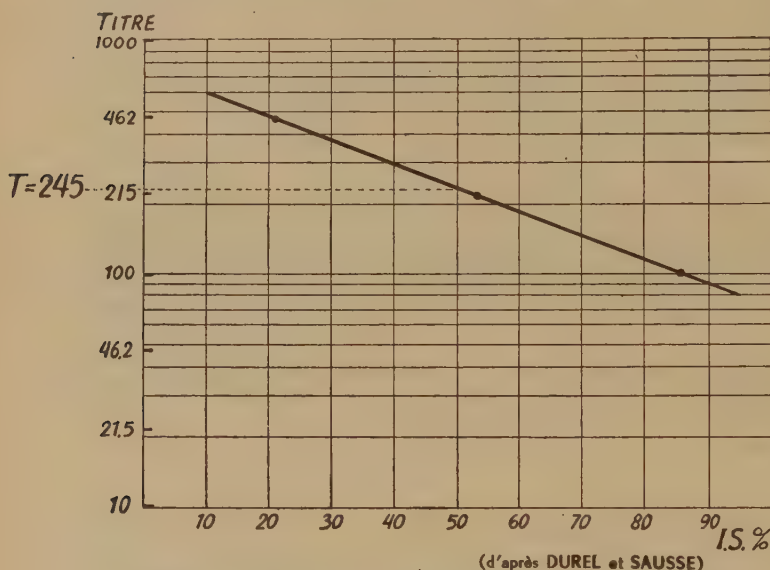
On opérera donc comme suit :

1. — Un prétitrage au $\frac{1}{100}$ et au $\frac{1}{1000}$ complété

par le résultat du test qualitatif au $\frac{1}{10}$ donne l'ordre de grandeur de la dilution nécessaire pour obtenir le virage.

2. — Dans cet ordre de grandeur les trois dilutions consécutives sont choisies sur l'échelle et l'on détermine par la technique ordinaire le taux d'immobilisation qu'elles donnent. Les résultats sont inscrits sur papier semi-logarithmique, dilutions en ordonnée, immobilisations en abscisse. La droite est construite aisément.

3. — L'ordonnée T du point d'abscisse 50 % est le titre cherché.



Exemple: Le prétitrage donne les résultats suivants:

Dilution $\frac{1}{10}$: I.S. = 90 %

Dilution $\frac{1}{100}$: I.S. = 87 %

Dilution $\frac{1}{1000}$: I.S. = 12 %

Les dilutions à adopter à l'échelle de DUREL et SAUSSE sont:

$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{215}$	$\frac{1}{462}$
-----------------	-----------------	-----------------

Elles donnent au titrage :

$$\text{Dilution } \frac{1}{100} : \text{I.S.} = 85 \%$$

$$\text{Dilution } \frac{1}{215} : \text{I.S.} = 53 \%$$

$$\text{Dilution } \frac{1}{462} : \text{I.S.} = 22 \%$$

Il est facile de construire la courbe; le titre cherché est 245.

TECHNIQUES DÉRIVÉES DU TEST D'IMMOBILISATION

10 LA RÉACTION D'ADHÉRENCE DISPARITION

En 1952, R. A. NELSON annonçait la mise au point d'une nouvelle réaction, née des recherches consécutives au test d'immobilisation des tréponèmes : *la réaction d'adhérence-disparition*.

Bien que cette méthode ne soit qu'à l'état embryonnaire, nous ne pouvons la passer sous silence, car elle représente une simplification technique indéniable par rapport au test d'immobilisation, se rapprochant ainsi heureusement des procédés de la sérologie classique.

Au demeurant sur le plan théorique, elle a l'avantage de faire appel à des notions quelque peu méconnues en sérologie, et de mettre en relief le rôle immunologique que peuvent jouer les éléments figurés du sang, plus particulièrement les hématies.

En voici le principe :

Une suspension de tréponèmes est mise en contact avec du sérum syphilitique, du complément et du sang humain frais complet.

Au bout d'un certain temps, le mélange, ou le liquide surnageant après centrifugation, est examiné au microscope à fond noir ; dans ces conditions, on observe une disparition frappante des tréponèmes dans le liquide, disparition qui ne se produit pas si l'on a utilisé au lieu de sérum syphilitique du sérum normal.

Le rôle des différents éléments, dans cet intéressant phénomène, a été mis en évidence par NELSON : les tréponèmes sont d'abord sensibilisés par un anticorps spécifique (peut être différent des immobilisines) présent dans le sérum syphilitique ; ils subissent ensuite l'action du complément, sans lequel la réaction ne se produit pas. Enfin, les tréponèmes adhèrent aux hématies et disparaissent, probablement phagocytés par les globules blancs.

Du point de vue technique, cette réaction fait appel aux mêmes éléments que le test d'immobilisation :

— *Antigène*, préparé à partir de la souche NICHOLS, dans le milieu de NELSON, selon le procédé habituel, à ceci près — et ce n'est pas un mince avantage — que les tréponèmes sont tués par chauffage à 56° pendant trente minutes.

Cette suspension peut être conservée pendant plusieurs semaines à + 5° sans perdre sa valeur. Il faut cependant éviter, comme pour le test de NELSON, la sensibilisation des tréponèmes *in vivo*.

— *Anticorps* : le sérum à tester peut être conservé longtemps à — 20° sans que ses anticorps soient détruits. Avant la réaction, ils seront inactivés par chauffage à 56° pendant une heure, l'anticorps responsable du phénomène étant thermostable.

— *Complément* : il peut être fourni soit par du sérum de cobaye, soit par du sérum humain, soit par le sang total frais, que l'on ajoute en fin de réaction.

— *Le sang humain frais* constitue l'élément nouveau : il apporte les hématies, les leucocytes et quelques fois le complément. Il est recueilli trois heures au maximum avant d'être utilisé, défibriné sur billes de verre et conservé à la glacière.

Le protocole de distribution des éléments connaît différentes variantes. La plus utilisée est la suivante :

Antigène	0,6 cm ³
Sérum suspect inactivé	0,1 cm ³

Sensibilisation : une heure à 37°.

Sang frais complet non syphilitique	0,3 cm ³
---	---------------------

Incubation : trente minutes à 37°.

Après ce temps d'incubation pendant lequel se produit le phénomène d'adhérence-disparition, le mélange est centrifugé et l'on compte dans le surnageat le nombre de tréponèmes présents en dix ou vingt champs.

Chaque série de tests comporte, comme dans le test d'immobilisation, des tubes témoins : ils sont au nombre de trois :

1. — Sérum physiologique + antigène;
2. — Ultrafiltrat de sérum de bœuf + antigène + sang complet;
3. — Sérum positif connu + antigène + sang complet.

C'est par rapport au nombre de tréponèmes présents dans les témoins 1 et 2 que sera apprécié le pourcentage de disparition dans les tubes tests.

Les résultats obtenus à l'aide de cette nouvelle réaction par comparaison avec le test d'immobilisation ont montré une concordance remarquable. G. DAGUET, en France, reprenant les travaux de NELSON, a ainsi testé une centaine de sérums; sur ce nombre de cas, dix fois seulement la réaction de disparition fut en contradiction avec le test de NELSON.

Il semble donc bien établi que l'on ait là encore affaire à une méthode intéressante et spécifique qui pourra être utilisée avec profit dans le diagnostic de la syphilis dès que l'usage en aura consacré la valeur.

L'avantage principal de la nouvelle réaction réside dans la possibilité d'employer en guise d'antigène une suspension des tréponèmes tués et conservés, d'où simplification du travail. De plus, elle montre la participation des globules rouges à un processus immunologique, fait qu'il est inhabituel d'observer en cette matière.

2° LA RÉACTION D'AGGLUTINATION

L'idée d'utiliser un antigène constitué par une suspension de tréponèmes dans une réaction de diagnostic de la syphilis n'est pas une nouveauté. Pour dire le vrai, dès que furent connus les travaux de WIDAL au sujet de l'agglutination dans l'infection éberthienne, plusieurs auteurs tentèrent de transposer cette méthode dans le domaine de la syphilis; nous avons montré, en parlant des essais de TOURAINE, combien il était difficile d'éviter la sensibilisation des tréponèmes *in vivo*, aboutissant à l'agglutination spontanée.

Quelques auteurs cependant purent obtenir des antigènes convenables capable d'agglutiner spécifiquement en présence de sérum syphilitique — TANI au Japon (1940) — employait des tréponèmes tués par l'antiformine, tandis qu'en Amérique CAIN (1943) inhibait la production d'anticorps chez le lapin infecté au moyen des rayons X, et HARDY et HOLLANDER (1953) obtenaient le même résultat grâce à des injections de cortisone.

C'est surtout à MAGNUSON et Mc LEOD que l'on doit de posséder une étude complète d'une réaction d'agglutination utilisable en syphiligraphie: au cours de leurs recherches sur le test d'immobilisation et les découvertes de TANI, alors qu'ils se taient la valeur, en tant que complément, de divers sérums animaux, ils remarquèrent que le *sérum frais de veau* déterminait au cours du test de NELSON la disparition des tréponèmes plutôt que leur immobilisation. De plus, ce sérum provoquait l'agglutination des hématies de mouton sensibilisées, et surtout favorisait hautement l'agglutination des tréponèmes dans le sérum syphilitique.

Ce pouvoir particulier fut attribué à l'existence, dans le sérum de veau, d'une conglutinine, dont MAGNUSON et Mc. LEOD ont bien précisé le mode d'action vis-à-vis du *Treponema Pallidum* :

1. — *Le sérum frais de veau produit la disparition des tréponèmes.*

2. — *Ce même sérum chauffé produit l'agglutination simple.*

3. — *A des dilutions plus élevées, ces effets disparaissent mais il y a favorisation de l'agglutination en présence de sérum syphilitique.*

Les bases d'une intéressante réaction étaient jetées: en voici rapidement décrites, les modalités techniques, selon MAGNUSON et Mc. LEOD :

— *L'antigène est préparé comme pour le test d'immobilisation, à partir d'une orchite précoce obtenue chez un lapin infecté par la souche NICHOLS.*

L'extrait testiculaire est réalisé dans le sérum physiologique, à la température ordinaire après une agitation d'une heure.

On centrifuge une première fois grossièrement pour éliminer les débris testiculaires; puis le surnageat, qui contient les tréponèmes, est centrifugé à la centrifugeuse angulaire (20.000 t/m). Le culot obtenu est formé uniquement de tréponèmes, qui sont remis en suspension saline, puis tués par la chaleur (56° pendant quarante minutes).

Cette suspension est diluée de façon à contenir environ soixante organismes par champ; elle se conserve à + 4° pendant des mois sans présenter de phénomènes d'agglutination spontanée.

— *Le sérum à tester* peut être également stocké à — 20°, sans inconvénients.

— *Le sérum frais de veau* est conservé dans la glace (carbonique) à — 72°.

La réaction consiste simplement à répartir :

— Antigène 0,1 cm³ —

— Sérum de veau au 1/7 0,1

— Sérum à tester (pur ou dilué) 0,1

le résultat complet est obtenu après deux heures d'incubation à 37° dans un agitateur.

La lecture se fait sur 0,05 cm³ du mélange que l'on porte entre lame et lamelle : on tient compte :

— de la grosseur des agglutinats obtenus, notés +, ++, +++, +++++;

— du nombre de tréponèmes par champ.

Les résultats sont exprimés de la manière suivante :

Tube N°	Nombre de Tréponèmes isolés	Nombre de champs examinés	Agglutination	Conclusion
6	1	1	0	réaction négative
11	20	4	+++	réaction positive

Résultats obtenus par cette méthode. — Diverses vérifications ont été faites :

1. — En premier lieu, la réaction fut appliquée à des sérums positifs connus en utilisant six lots différents d'antigène: les résultats obtenus furent absolument superposables, ce qui prouve la fidélité et la reproductibilité de la méthode.

2. — Un contrôle fut pratiqué ensuite en sérologie humaine, en comparaison avec le test d'immobilisation et la sérologie classique, chez des sujets présumés non syphilitiques : sur 154 patients, tous à test de NELSON négatif et dont la sérologie classique, pratiquée pour 79 d'entre eux, était négative 79 fois, le test d'agglutination se montra :

- 150 fois négatif;
- 3 fois douteux;
- 1 fois positif.

Par conséquent, une concordance remarquable.

3. — D'autre part, des essais au cours de syphilis humaines non traitées donnèrent les résultats suivants :

	Nombre de cas	Sérologie classique positive	T. I. T. positif	Agglutination
syphilis primaires.	12 cas	8	5	10 + 2 —
syphilis secondaires	66 cas	66	66	66 +
syphilis tertiaires . .	33 cas	33	33	33 +

4. — De même, 69 sérums suspects de fausses réactions biologiques à la sérologie classique furent testés par le T. I. T. et la réaction d'agglutination :

Sur le 69 sérums

- 28 eurent un T. I. T. positif;
- 15 eurent un T. I. T. négatif;
- 26 présentèrent une immobilisation non spécifique (due à la présence de pénicilline).

L'agglutination des 28 T.I.T. positifs fut :

— 27 fois positive;

— 1 fois négative.

Celle des 15 T.I.T. négatifs fut :

— 4 fois positive;

— 11 fois négative.

Celle des 26 T.I.T. non spécifiques fut :

— 13 fois positive;

— 13 fois négative.

5. — Enfin, on pratiqua des comparaisons de sensibilité, par dilution, entre le T.I.T. et la réaction d'agglutination; cette dernière se montra dans l'ensemble bien plus sensible que le T.I.T.

Il est presque inutile de discuter des avantages de la méthode : sa commodité d'exécution, grâce à un antigène préparé à l'avance et stocké, sa rapidité — en deux heures l'agglutination est complète — sa spécificité comparable à celle du T.I.T. jointes à une plus grande sensibilité et reproductibilité, en font, parmi toutes les techniques suscitées par le test d'immobilisation des tréponèmes, celle qui semble manifestement appelée au plus brillant avenir.

PREMIERS RÉSULTATS DU TEST D'IMMOBILISATION

1° LE TEST D'IMMOBILISATION AU COURS DE L'ÉVOLUTION DE LA SYPHILIS

Nous n'envisagerons ici que les seuls cas de syphilis indiscutables, dont le diagnostic est appuyé par la concordance entre la clinique et sérologie de réaginé, ou au minimum par l'existence d'une sérologie positive accompagnée de notions anamnestiques précises.

Il est classique de reconnaître à la syphilis trois périodes évolutives bien distinctes entrecoupées de phases de latence; d'autre part, la syphilis congénitale mérite une place particulière. Nous suivrons pour notre exposé cette classification clinique et examinerons successivement les résultats du test d'immobilisation dans :

- la syphilis primaire (chancre et période avoisnante);
- l'efflorescence secondaire cutanéomuqueuse;
- la période de latence (syphilis-asymptomatique);
- les accidents tertiaires : phase sclérogommeuse (à localisation cutanéomuqueuse, nerveuse, cardio-vasculaire... bref tous les phénomènes qui peuvent être intégrés dans le cadre de la syphilis tardive);
- la syphilis congénitale.

Période primaire

Dans la syphilis primaire, d'après NELSON, le moment d'apparition des anticorps immobilisants serait à peu près contemporain de celui des réagines classiques.

Cependant leur taux s'élève moins vite; c'est ainsi que bien souvent le test de NELSON ne se positif que quelque temps après les réactions sérologiques. En gros, 50 % à 75 % seulement des malades atteints de syphilis

primaire présentent un test positif.

Il arrive cependant que la réaction d'immobilisation soit positive avant la sérologie classique. GATE, SOHIER et THIVOLET ont remarqué ce fait à quatre reprises : au cours de syphilis pré-sérologiques traitées, le T.I.T. se montra positif alors que les réactions de réagine étaient négatives. RAINAUT rapporte d'autre part le cas d'un malade, chez lequel la date du contact infectant avait pu être retrouvée avec certitude et qui présenta trente jours après un chancre typique, suivi d'une roséole le quarantième jour.

Des réactions sérologiques (B. W., KAHN, KLINE) pratiquées les quarante-sixième, cinquante-troisième et soixantième jours furent négatives. Le soixante-quatrième jour fut effectué un test d'immobilisation qui se révéla positif (I.S. 73 %).

Période secondaire

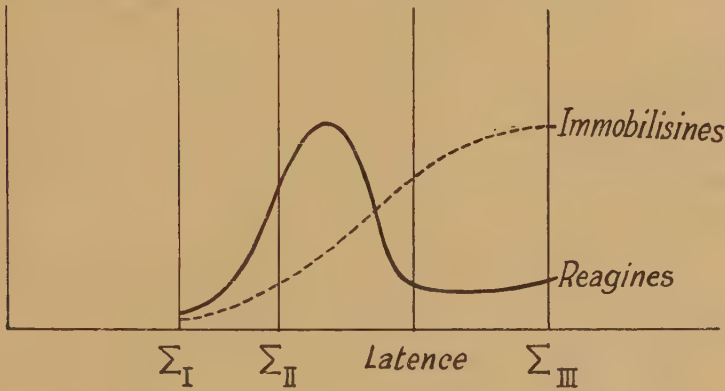
Pendant cette période, le titre des immobilisines s'élève régulièrement mais reste inférieur à celui des réagines. Selon MAGNUSON, 13 % des syphilis secondaires non traitées ont encore, tout au moins au début, un test d'immobilisation négatif.

Ces chiffres sont à peu près identiques à ceux de DUREL, SAUSSE, BOREL, qui trouvent seulement quinze tests positifs sur vingt-deux syphilis secondaires non traitées : il en va de même pour HILL et OLANSKY. Par contre, de l'avis de CHARPY et RANQUE, cette proportion de 13 % serait exagérée et demanderait à être révisée.

Période de latence

Les anticorps immobilisants atteignent leur taux maximum et s'y maintiennent après trois à six mois d'infection. A l'opposé, le titre des réagines baisse constamment après deux à quatre mois. Il reste ultérieurement à un chiffre bas, souvent même les réactions de réagine deviennent négatives (NELSON).

C'est donc à cette période de la syphilis que l'emploi du test d'immobilisation est particulièrement préférable aux épreuves de sérologie classique.



(d'après CHARPY et RANQUE)

Période tertiaire

Les syphilis tardives ont été particulièrement étudiées du point de vue du test d'immobilisation par HURIEZ et BAELDEN, de Lille, et ici même au laboratoire de bactériologie en collaboration étroite avec le service dermatosyphiligraphique (MARGAROT, CARRÈRE, ROUX, IZARN).

HURIEZ et BAELDEN ont réuni une centaine de cas de syphilis tertiaires et congénitales tardives se répartissant ainsi :

— syphilis neuro-sensorielles	70
— syphilis cardio-vasculaires	12
— syphilis osseuses	2
— syphilis cutanéomuqueuses	7
— syphilis congénitales tardives	25

Le T.I.T. de ces infections anciennes à manifestations viscérales fut positif dans 98 % des cas, alors que la sérologie classique n'était franchement positive que dans 48 % des cas, subpositive ou dissociée dans 20 % des cas et négative dans le reste.

L'intérêt diagnostique du test de NELSON prend ici toute sa valeur, notamment dans les atteintes frustes (artérites, aortites, ulcérations et lésions diverses).

MARGAROT, CARRÈRE et collaborateurs ont obtenu à Montpellier des résultats analogues. Voici, brièvement résumée, une statistique portant sur 77 malades :

— *Syphilis anciennes, cliniquement évidentes, à sérologie classique positive*. Nombre de cas : 20. T.I.T. positif 20 fois.

— *Syphilis anciennes, asymptomatiques, à sérologie classique positive*. Nombre de cas : 19. T.I.T. positif 19 fois.

— *Syphilis anciennes traitées, à sérologie classique oscillante, négative ou en voie de négativation*. Nombre de cas : 37. T.I.T. positif dans 72 % des cas.

— *Syphilis clinique évolutive, à sérologie classique négative*. Nombre de cas : 1. T.I.T. positif.

Hormis les cas de malades traités, pour lesquels on peut constater que le traitement diminue le pourcentage de positivité, le test d'immobilisation pratiqué dans des syphilis anciennes, s'est donc toujours révélé positif.

Enfin, exposant leur expérience de la syphilis nerveuse, LEVADITI, VAISMAN et HAMELIN ont pu écrire : « La neuro-syphilis est une phase évolutive de la spécificité, constamment marquée par la présence d'un taux élevé d'immobilisation spécifique non seulement dans le sang mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien. » Ces faits ne présentent cependant rien d'absolu : récemment, en effet, DEBUIGNE a rapporté des résultats inconstants du T.I.T. chez dix-huit paralytiques généraux de l'Hôpital Psychiatrique d'Armentières : pour ces dix-huit malades, les tests, pratiqués à l'Institut Pasteur de Lille, ont été quinze fois positifs et trois fois négatifs.

Quoi qu'il en soit, ces résultats permettent de tirer quelques conclusions :

1. — Chez les malades atteints de syphilis ancienne, non traitée, le taux de positivité du test de NELSON est voisin de 100 %.

2. — Chez les malades traités pendant plusieurs années correctement, le test reste très souvent positif. Notre statistique nous donne un taux de 72 %.

C'est donc à cette période de la syphilis, quelle qu'en soit les localisations, que l'on détectera avec le maximum de fréquence les anticorps immobilisants.

Syphilis congénitale

Le test d'immobilisation est positif, en général fortement, chez les enfants atteints de syphilis congénitale avec manifestations cliniques évolutives, ou dystrophies dentaires et osseuses. Il l'est également dans les cas asymptomatiques à sérologie positive (RANQUE).

SAUSSE, BOREL, LOUIS l'ont trouvé cinq fois négatif dans des cas à antécédents et sérologie douteux, considérés comme syphilitiques sur des arguments cliniques faibles. Pour HURIEZ et BAELDEN, enfin, grâce au T.I.T., la syphilis congénitale a pu être affirmée dans quatre cas de plus qu'avec la sérologie classique dans un lot de trente et un suspects (dix de ces malades seulement avaient une sérologie de réagine franchement positive et trois une sérologie dissociée, alors que le T.I.T. fut positif dix-sept fois).

Conclusion - Valeur du test d'immobilisation

Indiscutablement, il s'agit d'une réaction très spécifique. Elle l'est beaucoup plus, en tout cas, que ne le sont les réactions classiques. Pas une fois, à l'heure actuelle, on n'a eu l'occasion d'observer un test positif qu'on ne put, à la longue, imputer à une infection syphilitique. On sait qu'il n'en est pas de même avec les réactions sérologiques.

Par contre, il existe, nous l'avons vu, des syphilis à test négatif: ce sont les infections débutantes, avant l'apparition des anticorps tréponémicides, et les syphilis traitées pendant longtemps, au cours desquelles on assiste quelquefois à la négativation du T.I.T. Le test ne sera donc pas à cet égard une méthode plus sensible que les réactions classiques. Par contre, la fréquence presque absolue de la positivité dans les formes latentes et tardives lui fait prendre alors toute sa valeur.

2° LE TEST D'IMMOBILISATION EN DEHORS DE LA SYPHILIS - LE PROBLEME DES FAUSSES RÉACTIONS BIOLOGIQUES

La sérologie classique compte à son passif, en dehors de toute erreur de prélèvement ou de technique, un certain nombre de résultats positifs à tort, qu'il est convenu de réunir sous le vocable de « *fausses réactions biologiques* » ou fausses positivités. On peut penser qu'en la matière le test d'immobilisation va trouver sa véritable pierre d'achoppement.

Rappelons brièvement que l'on peut observer des réactions positives à l'exclusion de toute infection syphilitique au cours de nombreuses affections. Nous inspirant de MONTESTRUC, DEMANCHE, SAUTET et RANQUE, nous classerons ces maladies en deux groupes principaux :

— *Maladies à réactions syphiloïdes* : elles comprennent toutes les maladies causées par des organismes bactériologiquement voisins du *Treponema Pallidum*, appartenant comme lui au groupe des spirochètes. Ce sont au premier chef les *tréponématoses* (PIAN, CARATÉ, BÉJEL) où, d'après MONTESTRUC, la positivité de réagine est de règle. Le diagnostic en est d'autant plus malaisé que l'aspect clinique y est souvent voisin de celui de la syphilis. Viennent ensuite les *borrélioses* (FIÈVRES RÉCURRENTES) et les *leptospiroses*, qui donnent également lieu à de nombreuses fausses réactions.

Certains auteurs tendent à inclure dans ce groupe, bien que cela soit plus discutable, les *leishmanioses* et *trypanosomiases*.

— *Maladies à fausses réactions proprement dites* : ce sont les *infections aiguës graves*, les *infections bénignes* (érythème polymorphe, herpès, mononucléose aiguë), les *affections cachectisantes* (tuberculose, cancer), les *troubles de la crase sanguine*, les *intoxications*, les *interventions thérapeutiques* (vaccinations, sérothérapie), etc. (SAUTET). Il convient d'y ajouter les *rickettsioses*, *viroses* et les *sicklémiés* (RANQUE) ainsi que les *maladies chroniques métaboliques* (NELSON). Bien entendu, il existe également

des fausses réactions sans cause apparente chez des individus sains, et aussi au cours de la grosseste (encore que celle-ci ait pu être assimilée par certains à une parasitose).

Comme on le voit, les causes de fausse positivité ne manquent pas, et la liste que nous en donnons n'est pas limitative. Nous allons voir maintenant dans quelle mesure le test d'immobilisation peut contribuer à éclairer le diagnostic de ces diverses affections.

Les Maladies Syphiloïdes

1. — Affections dues au genre « *Treponema* »

Au cours des *Pian*, *Caraté*, *Béjel*, on peut déjà avancer, bien que manquant encore d'un nombre suffisant de documents cliniques, que le test de NELSON est constamment positif. Sur le plan expérimental, on possède à l'heure actuelle un certain nombre de renseignements, grâce aux travaux de NELSON (*Béjel*), TURNER (*Pian*, *Caraté*, *Béjel*) aux U.S.A. et VARELA (*Caraté*) au Mexique, qui ont montré que toutes les tréponématoses humaines ont en commun une spécificité relativement lâche, donnant lieu à des réactions de groupe.

La sérologie classique, d'ailleurs, est également sujette à ces réactions croisées dans des proportions allant de 80 à 100 % (GUTHE).

Nous avons eu la chance de pouvoir pratiquer le test d'immobilisation chez trois sujets de race noire ayant été atteints de *Pian*. Ces malades, qui étaient porteurs de cicatrices pianiques très typiques, eurent tous trois une sérologie et un test de NELSON positifs. Reste à se demander si en plus de leur *Pian*, ils n'étaient pas atteints d'une syphilis en évolution (sans signes cliniques) qui eut pu expliquer cette positivité.

2. — Affections dues au genre « *Borrelia* »

Pour les *fièvres récurrentes*, on possède également peu de renseignements sur le comportement du test d'immobilisation. Nous devons signaler cependant que LEVADITI, VAISMAN et HAMELIN ont entrepris à ce sujet d'intéres-

sants travaux qui ont montré que les immobilisines anti-tréponémiques sont sans effet sur *Borrelia Duttoni*. Mais, en est-il de même pour les anticorps anti-borrelia vis-à-vis du tréponème pâle ? Cela n'a pas encore été vérifié.

Ces auteurs ont également publié un cas de Borreliose avec sérologie classique dissociée, où le test d'immobilisation fut négatif.

3. — *Affections dues au genre « Leptospira »*. — Nous avons eu l'occasion d'observer un certain nombre de *leptospiroses ictéro-hémorragiques* : le test d'immobilisation se montra constamment négatif (huit cas).

Les maladies à fausse réaction proprement dites

1. — *Maladies infectieuses*

a) Parmi celles-ci, il convient de faire une place à part à *la lèpre*, connue depuis longtemps pour donner lieu à de fausses réactions biologiques (30 à 60 % des cas). Poser un diagnostic de syphilis chez un lépreux est de ce fait une affaire délicate, pour laquelle le test d'immobilisation va rendre de grands services. Nous sommes au demeurant beaucoup mieux renseignés en la matière que pour les tréponématoses, grâce aux travaux de NELSON, SOHIER, RANQUE et leurs collaborateurs.

R.-A. NELSON, pour sa part, a réuni soixante-quinze observations de lépreux, dans les antécédents desquels on ne retrouvait aucune notion patente de syphilis.

Comparativement à la sérologie classique, le test d'immobilisation a donné les résultats suivants :

— 76 % des sérums étaient positifs aux réactions de floculation ou de fixation du complément, et parfois même aux deux.

— 16 % seulement furent positifs au test d'immobilisation.

Ces notions cadrent avec les estimations des épidémiologistes quant à la coexistence, dans les populations où fut pratiquée cette enquête, de la lèpre et de la syphilis. Elles laissent apparaître un pourcentage élevé (60 %) de fausses réactions biologiques.

THIVOLET, FLOCH et SOHIER, de Lyon, examinèrent quatre-vingts sérums en provenance de la Guyane, parmi lesquels :

— 50 avaient des réactions sérologiques positives ou dissociées : 12 d'entre eux, seulement, présentèrent un test d'immobilisation positif ou douteux.

— 30 avaient des réactions négatives, qui furent confirmées 29 fois par le T.I.T. Par contre, on y trouva un T.I.T. positif.

Enfin, sur 40 sérums que lui adresse BERTÉ, de Dakar, RANQUE (Marseille) enregistre :

— 10 T.I.T. positifs;

— 3 T.I.T. douteux;

— 4 sérums toxiques;

— 23 T.I.T. négatifs, parmi lesquels 15 étaient en désaccord avec la sérologie classique, positive ou dissociée.

On peut donc conclure sur le vu de ces trois statistiques que le test de NELSON paraît à même d'apporter, au sujet de la syphilis chez les lépreux, un élément diagnostique relativement sûr. Cependant, de l'avis de RANQUE, il faut se garder de généralisations hâtives : étant donné les difficultés du test et le nombre de lépreux existant dans le monde, on peut se demander, en effet, dans quelle mesure ces malades pourront dans un proche avenir en bénéficier.

b) Les autres maladies infectieuses aiguës (*mononucléose infectieuse, rougeole, varicelle, pneumonie atypique...*) donnant lieu à des fausses réactions biologiques, n'ont permis à NELSON de relever aucun test d'immobilisation positif chez des sujets non syphilitiques, alors même que les réactions classiques étaient positives.

De même, au cours des *pneumopathies atypiques*,

GATE, SOHIER, THIVOLET, SANCAZ-LARAME et ROLLAND, ont eu l'occasion d'observer de fausses réactions, et de confirmer grâce au test de NELSON leur caractère non spécifique.

2. — *Maladies parasitaires*

Les fausses sérologies dues au *paludisme*, dont la fréquence est par ailleurs controversée, ont été étudiées par DUREL, GATE, RANQUE. Ces auteurs ont pu éliminer ainsi à quinze reprises l'éventualité d'une syphilis.

Les *trypanosomiasés* n'ont provoqué, de l'avis de RANQUE, qui a pu en observer quelques cas, aucune fausse réaction, au contrôle par le test d'immobilisation. Par contre, au cours des *leishmaniosés* viscérales, notamment le *kala-azar*, les perturbations sériques qui se produisent rendent habituelles, selon GUTHE, les positivités non spécifiques. Nous en avons eu récemment sous les yeux un exemple assez probant :

Il s'agit d'un *kala-azar* qui évoluait depuis trois mois chez un enfant de neuf ans. La sérologie était la suivante :

— Réactions d'hémolyse : sérum anti-complémentaire.

— Réactions de floculation :

KAHN présomption ++

KAHN standard ++

KLINE +

VDRL ±

Le T.I.T. que nous avons pratiqué alors a permis d'exclure la possibilité d'une syphilis (immobilisation spécifique : 7 %).

3. — *Maladies chroniques ou métaboliques*

Dans un certain nombre de cas de *sarcoïde*, *maladie de HODGKIN*, *maladie de GAUCHER* et *maladies du collagène*, ainsi que chez des sujets en cours de *vaccination*, ou même absolument sains, R. A. NELSON a pu mettre

en évidence la non-spécificité de réactions sérologiques positives en utilisant le test d'immobilisation.

— Une première étude concernait la clientèle privée du docteur J. E. MOORE: 300 sujets, positifs à la sérologie classique, furent retenus: bien qu'aucun d'eux n'ait jamais présenté de symptôme de syphilis, nombreux étaient ceux qui avaient reçu un traitement, sur la foi de la réponse sérologique. Parmi ces 300 personnes, 136 furent négatives au T.I.T., soit 45 %.

— La deuxième fut pratiquée dans la marine américaine et donna les résultats suivants:

— Sur 529 sujets, à réaction de KAHN positive, n'ayant reçu aucun traitement spécifique, 244 avaient un T.I.T. négatif, soit 42 %.

— Sur 145 sujets à réaction de KAHN positive, traités par la pénicilline, 108 avaient un test positif. 17 % de ces sujets étaient donc traités à tort.

Conclusion

Malgré l'insuffisance de la documentation, encore trop fragmentaire, que nous possédons actuellement sur le test de NELSON dans les maladies à fausses réactions biologiques, nous pensons qu'un certain nombre de données peuvent être déjà précisées, au moins d'une façon schématique.

1. — En matière de *tréponématoses*, et d'une façon plus générale de *spirochétoses* — encore que notre expérience nous permette d'affirmer que le T.I.T. n'est pas positif dans les *leptospiroses* — on doit garder la plus extrême réserve quant aux résultats positifs fournis par le test d'immobilisation des tréponèmes.

2. — En dehors des *spirochetoses*, il est permis de considérer le test de NELSON comme une réaction d'une spécificité remarquable. En l'absence de toute notion de syphilis, il n'est pas apparu jusqu'à présent qu'il fut en quelque manière influencé ou faussé par les perturbations humorales que l'on observe dans diverses maladies, à l'en-

contre de ce qui se produit avec la sérologie classique.

Cependant, il convient de ne pas s'exagérer l'importance de ces fausses sérologies, dont la fréquence est bien plus élevée aux Etats-Unis que dans les pays européens. L'extrême sensibilité des antigènes cardio-lipidiques utilisés outre-Atlantique en est peut-être, bien souvent, la seule cause.

3^o INFLUENCE DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTISYPHILITIQUE SUR LES RÉSULTATS DU TEST D'IMMOBILISATION

Avec l'appui d'un traitement bien conduit, les réactions de réagine finissent généralement par se négativer. Ceci est une notion bien classique, connue de tous les syphiligraphes. Peut-on, malgré le peu de recul que l'on possède encore, envisager ce qui se produit à l'égard de la réaction de NELSON, dans une syphilis traitée ? NELSON en Amérique et GATE, SOHIER, THIVOLET, d'une part, LEVADITI, VAISMAN et HAMELIN, d'autre part, en France, se sont préoccupés de cette question importante. Nous allons voir que le problème n'est pas simple.

— En *pathologie expérimentale*, NELSON a observé que chez le lapin, et cela qu'il soit porteur d'une syphilis récente ou ancienne, l'administration d'une dose curative de pénicilline provoque dans tous les cas une diminution progressive du taux des anticorps jusqu'à la négativité.

Par contre, en *pathologie humaine*, on est amené à considérer deux ordres de faits très différents l'un de l'autre :

— d'une part, dans les syphilis primaire et secondaire, et plus généralement dans toutes les *syphilis récentes*, la baisse progressive du titre et l'évolution vers la négativité a lieu de la même façon que dans l'infection expérimentale du lapin. DOEPFMER rapporte même deux cas de syphilis primo-secondaire où le T.I.T. se négativa

dès la quatrième semaine après l'instauration du traitement pénicilliné, tandis que les réactions classiques restèrent positives pendant huit à douze semaines;

— d'autre part, en matière de *syphilis latente* ou de *syphilis tardive*, symptomatique, on constate que malgré le traitement, poursuivi parfois pendant deux ans, le titre de l'anticorps ne baisse pas sensiblement.

Les deux tableaux suivants illustrent bien cet état de choses :

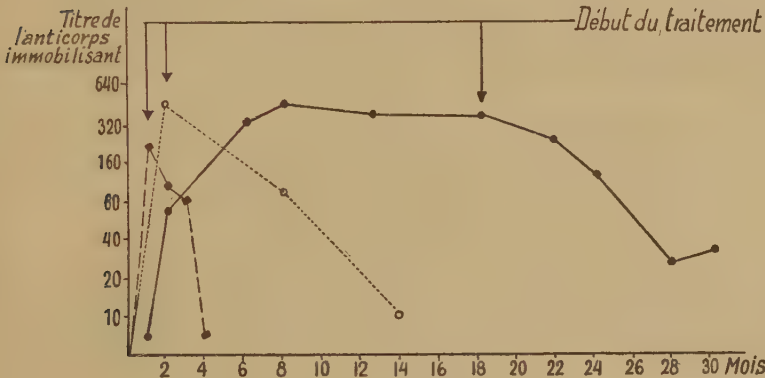


TABLEAU I

Influence du traitement sur la syphilis expérimentale du lapin
(lapins infectés respectivement depuis 1, 2 et 18 mois
lorsque le traitement a été institué).
(Inspiré de NELSON).

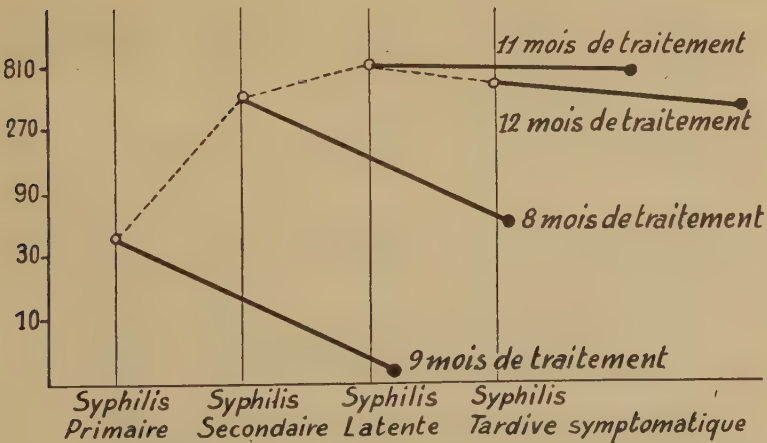


TABLEAU II

Influence du traitement pénicilliné
sur le taux des anticorps immobilisants en syphilis humaine.
(Inspiré de NELSON).

Cette intéressante divergence, remarquée NELSON, pose le problème de l'efficacité du traitement au cours des syphilis latentes et tardives. Selon lui, deux éventualités sont à envisager :

— ou bien le traitement ne réussit pas à débarrasser l'organisme de ses tréponèmes, ce qui explique la persistance d'une réaction positive;

— ou bien il y arrive, et dans ce cas la persistance d'un taux élevé d'anticorps s'explique soit par une sensibilisation permanente, définitive des tissus, soit par l'existence de résidus antigéniques solubles au sein de ceux-ci.

— GATE, SOHIER et THIVOLET pour leur part rapportent un essai de statistique, tout en regrettant qu'il ne comporte pas un plus grand nombre de cas. Pour l'établir, ils ont utilisés les résultats enregistrés dans cinq laboratoires européens (PARIS : *Hôpital Saint-Lazare* et *Institut Alfred Fournier*; LYON : *Faculté de Médecine*; MARSEILLE : *Faculté de Médecine*; COPENHAGUE : *Statens Serum Institut*).

Leurs observations confirment, dans la règle générale, celles de NELSON, et ceci est d'autant plus intéressant que cette vérification est obtenue par des moyens différents, d'ordre statistique. En effet:

Dans les *syphilis primo-secondaires*, donc récentes, le test de NELSON se négative en cours de traitement dans des proportions équivalentes à celles des réactions de réagine :

— Lorsque la sérologie classique est positive, le test l'est également dans 79,5 % des cas.

— Lorsque la sérologie classique est en voie de négativation (dissociée ou oscillante) le test est positif dans 87 % des cas.

— Lorsque les réactions classiques sont négativées, le test s'est négativé également dans 82 % des cas.

Par contre, au cours du traitement des *syphilis tardives*, on éprouve beaucoup plus de peine à faire suivre au test d'immobilisation l'évolution des réactions classiques :

— Lorsque la sérologie classique est positive, le test est positif dans 95 % des cas.

— Lorsque les réactions classiques sont dissociées, il demeure à 100 % de positivité, et 66 % lorsqu'elles sont oscillantes.

— Lorsque les réactions classiques sont négatives, le test ne s'est négativé que dans 40 % des cas seulement, et si l'on ne tient compte que des seules syphilis nerveuses : 32 %.

Pour résumer au maximum ces statistiques, quels sont les pourcentages de négativation du test auxquels on peut atteindre dans les différentes périodes de la syphilis? Quel que soit le traitement administré, s'il a été entrepris:

En période primaire	70 %
En période secondaire	64 %
En période tertiaire	30 %

Bien qu'il ne faille attacher à ces résultats qu'une valeur très générale, il en ressort nettement un fait que nous devons retenir : le test d'immobilisation se négativera d'autant plus aisément que l'on aura institué le traitement plus tôt.

— LEVADITI, VAISMAN et HAMELIN, enfin, se sont attachés depuis ces dernières années à étudier les effets de divers traitements anti-syphilitiques sur le comportement du test de NELSON. Ils ont montré d'une manière indiscutable :

1. — Que dans la *syphilis expérimentale du lapin*, et quelle que soit la thérapeutique utilisée (*bismuth huileux, pénicilline-procaïne, bismuth-pénicilline*) pourvu qu'on l'emploie à dose curative, on arrive à la négativation du T.I.T.

2. — Dans la *syphilis humaine*, les sujets traités tardivement et les malades irrégulièrement ou insuffisamment traités en période primo-secondaire présentent toujours un test de NELSON positif, même si la reprise du traitement est effectuée pendant de longues années.

— En résumé, les auteurs se montrent unanimes pour déclarer que le test d'immobilisation, en cours de traitement se négative d'autant mieux et d'autant plus vite que ce traitement aura été mis en œuvre plus préco-

cément, quelle que soit la méthode thérapeutique choisie, et sous réserve de l'utiliser à des doses curatives.

Il convient cependant de noter la très nette différence qui existe entre ce que l'on peut observer à cet égard en pathologie expérimentale d'une part, en pathologie humaine d'autre part : tandis que chez le lapin même traité tardivement il ne semble pas exister de T.I.T. irréductibles, ceux-ci au contraire ne sont pas rares en matière de syphilis humaine. Nous verrons plus loin ce qu'il convient d'en penser, en particulier du point de vue pratique, lorsqu'il s'agit de discuter la poursuite ou l'interruption d'un traitement.

40 PREMIÈRE STATISTIQUE D'ENSEMBLE DES RÉSULTATS DU TEST A MONTPELLIER

1.600 sérums ont été testés à ce jour, mais 615 seulement étaient accompagnés de renseignements cliniques suffisamment précis pour permettre de les classer. Les résultats suivants ont été obtenus :

I. — *Syphilis avérées*

1° Syphilis primo-secondaires : 17 cas.

Sérologie positive.

— T.I.T. positifs 16

— T.I.T. négatif 1

(s'est positifé par la suite)

2° Syphilis anciennes : 274 cas.

a) Syphilis anciennes cliniquement évidentes à sérologie positive, 50 cas :

— T.I.T. positifs 44

— T.I.T. douteux 3

— T.I.T. négatifs 3

b) Syphilis anciennes cliniquement muettes à sérologie positive, 46 cas :

— T.I.T. positifs	40
— T.I.T. douteux	3
— T.I.T. négatifs	3

c) Syphilis anciennes à sérologie négativée après traitement, 178 cas :

— T.I.T. positifs	79
— T.I.T. douteux	42
— T.I.T. négatifs	57

3° Syphilis congénitales.

a) Syphilis congénitales certaines à sérologie positive, 15 cas :

— T.I.T. positifs	14
— T.I.T. négatif	1

b) Syphilis congénitales certaines à sérologie négativée après traitement, 12 cas :

— T.I.T. positifs	3
— T.I.T. négatifs	9

II. — *Affections où la preuve d'atteinte spécifique n'est apportée ni par les antécédents ni par la sérologie classique*

1° Syphilis congénitales soupçonnées (ascendants syphilitiques, stigmates d'hérédosyphilis) à sérologie négative, 53 cas :

— T.I.T. positifs	5
— T.I.T. douteux	2
— T.I.T. négatifs	46

2° Affections où l'atteinte syphilitique est soupçonnée (affections oculaires, neurologiques, artérielles), 223 cas :

— T.I.T. positifs	6
(1 hémiplegie, 3 tabès, 2 P.G.)	
— T.I.T. douteux	5
— T.I.T. négatifs	212
(dont 1 tabo-P.G.)	

III. — *Sérologies positives non confirmées par. le T.I.T.*
(*B. W. faussement positifs*)

21 cas :

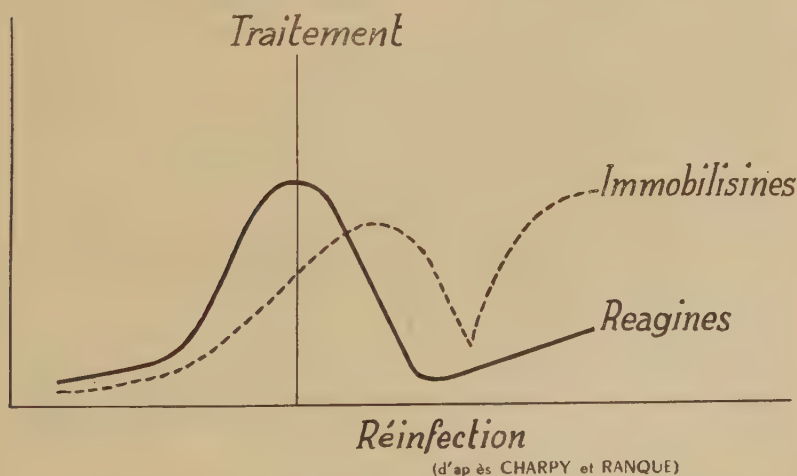
— Grossesse	5
— Kala-Azar	1
— Grippe, pneumonie atypique	5
— Ictère	4
— Leptospirose	3

QUELQUES NOTIONS D'IMMUNOLOGIE

Immobilisines et Réagines sont des substances différentes

Si l'on se reporte au schéma (p. 43) on peut constater immédiatement que les *courbes d'activité* de ces deux anticorps au cours de l'évolution syphilitique ne sont pas superposables, la différence la plus marquée se trouvant au cours des périodes de latence.

Il en est de même lorsqu'on étudie ce qui se passe pour la syphilis traitée ou une réinfection. Nous avons déjà vu que le traitement aboutissait en général à la négativation plus rapide des réactions de réagines. Par contre, en cas de réinfection c'est le taux des anticorps immobilisants qui s'élève avant celui des réagines.



Ces données cliniques et sérologiques ont été confirmées d'une manière élégante par NELSON et MAYER, en utilisant un procédé *d'adsorption* : du sérum de lapin syphilité fut saturé par un antigène à base de cardiolipine. Il perdit ainsi la majeure partie de ses réagines. Les anticorps tréponémicides, décelés par le test quantitatif, montrèrent par contre une activité égale à celle qu'ils possédaient avant l'expérience.

De même, par *ultra-centrifugation* très poussée (quarante-huit heures) VAISMAN et HAMELIN sont arrivés à séparer réagines et immobilisines : les réagines, plus lourdes, sédimentent les premières, tandis que les immobilisines demeurent dans les couches élevées du liquide surnageant.

Quant aux anticorps responsables du phénomène d'adhérence-disparition, ils sont également distincts des réagines. Sont-ils identifiables aux immobilisines ? Cela n'a pas encore été démontré.

Nature et propriétés des immobilisines

Les caractères physico-chimiques de ces substances sont encore assez mal connus. On sait qu'elles sont relativement thermostables, puisque résistant dix minutes à un chauffage à 70°. Les basses températures, de l'ordre de — 20° leur assurent une parfaite conservation. Leur labilité aux températures moyennes, admise par beaucoup d'auteurs, a paru à CHARPY et RANQUE moins prononcée qu'il n'est classique de le dire. Qu'il nous soit permis cependant de considérer cette assertion avec quelque réserve : beaucoup des résultats non satisfaisants que nous avons obtenus proviennent d'un séjour trop prolongé des sérums à la température ordinaire, pendant le transport.

La congélation suivie de décongélation altèrent également les immobilisines si l'on y a trop souvent recours, mais l'effet est moins marqué que pour les réagines.

Du point de vue électrophorétique, les anticorps immobilisants se comportent comme les gamma-globulines. Ils en font probablement partie.

Enfin, les immobilisines sont capables de traverser la barrière placentaire; que penser, dans ces conditions, d'un test de NELSON positif chez l'enfant nouveau-né d'une mère syphilitique ? Les anticorps décelés dans son sang sont-ils les témoins de sa propre infection, ou représentent-ils seulement la transmission passive des anticorps de la mère ? Seule la surveillance du taux des immobilisines par la réaction quantitative permettra de trancher le débat.

Mode d'action des immobilisines *in vitro*

L'antigène responsable de la formation dans l'organisme des substances tréponémicides est un composé contenu dans le tréponème. Vraisemblablement même, il en est un des métabolites essentiels.

Dans ces conditions, l'immobilisation et la mort des tréponèmes se produiraient par inhibition d'un métabolisme vital, à la suite de la fixation sur l'antigène des anticorps correspondants.

Une étude de ce phénomène à l'aide du microscope électronique a permis à DOEPFMER de mettre en évidence une modification de la structure du tréponème après l'immobilisation : le nombre de spires diminue, les contours s'estompent, tandis que se produit une exsudation de protoplasme. A l'intérieur de la cellule on peut constater la formation d'un agglomérat cytoplasmique. DOEPFMER fait justement remarquer que ces changements morphologiques sont comparables à ceux que provoque l'action de la pénicilline.

Les immobilisines sont elles des anticorps d'immunité humorale ?

Nous ne pouvons aborder cette question sans rappeler succinctement les deux théories actuellement en vigueur sur la nature de l'immunité.

— l'une considère l'immunité comme liée à la présence dans le sang d'anticorps circulants, capables à eux seuls de conditionner l'état réfractaire : *immunité humorale*;

— selon l'autre hypothèse, vaillamment défendue par GASTINEL, le rôle principal serait dévolu à des anticorps « sessiles » contenus au sein même des tissus : *immunité tissulaire*.

De plus, on ne peut envisager l'étude de l'immunité en matière de syphilis que sous un angle expérimental (le lapin constitue à cet égard l'animal de choix) : l'observation chez l'homme en est rendue très délicate par beaucoup d'obstacles, dont le moindre n'est pas l'impossibilité

d'effectuer des réinfections, ou l'absence de tout critère absolu de guérison biologique.

Enfin, il est bon de préciser, d'une manière certes schématique, ce que l'on entend par immunité dans la syphilis: il s'agit de l'état réfractaire qui se constitue, chez l'animal infecté, à l'égard de toute nouvelle inoculation, que celle-ci ait lieu au cours même de l'infection (et on parlera alors de *surinfection*) ou après guérison (elle est dite *réinfection*).

Cet état réfractaire est d'autant plus solide que la syphilis évolue depuis plus longtemps sans traitement. Après guérison obtenue par traitement et à condition que celui-ci n'ait pas été instauré trop précocement, l'immunité persiste chez le lapin pendant une douzaine de mois.

Ceci dit, il était tentant d'attribuer aux anticorps tréponémicides intervenant dans le test d'immobilisation un rôle primordial dans l'établissement des phénomènes immunitaires. NELSON et TURNER, cependant, sont loin d'être aussi affirmatifs: tout au plus reconnaissent-ils les immobilisines comme le témoin fidèle de l'immunité, sans avancer pour cela qu'elles en sont la cause. N'écrivaient-ils pas, en effet: « Il existe une relation approximative et directe entre le degré de résistance manifestée à la réinfection et le titre de l'anticorps immobilisant. »

Pour GASTINEL, il est loin d'en être de même: étudiant le comportement du T.I.T. au cours de l'infection expérimentale du lapin, il constate, suivant les cas:

1° « Que les immobilisines peuvent disparaître du sérum et l'animal reste réfractaire à une réinoculation d'épreuve. »

2° « Inversement, qu'un animal peut offrir un test encore positif et être cependant réinoculable. »

De même, l'injection de tréponèmes tués (GASTINEL, MC LEOD et MAGNUSON) provoque, à haute dose, l'apparition d'anticorps immobilisants d'une manière assez éphémère (la positivité disparaît en un à deux mois). A faible dose, les anticorps tréponémicides n'apparaissent pas. Mais à aucun moment on n'assiste à la constitution d'un état réfractaire.

Il semble donc que l'on ne puisse attribuer aux immobilisines un rôle quelconque dans la genèse de l'immunité en matière de syphilis. On ne peut non plus en faire des témoins de celle-ci. Faut-il alors considérer, avec GASTINEL, le test d'immobilisation comme un simple « phénomène humoral dissociable de l'état immunitaire », contemporain de celui-ci, et traduisant « essentiellement la présence de l'antigène, liée à celle, *actuelle* ou *passée* du tréponème, ou même liée à la pénétration des germes tués »? Il ne nous appartient pas de trancher le débat. De toute manière, le test d'immobilisation doit être considéré seulement comme une réaction sérologique, détectant un anticorps spécifique capable d'agir contre les tréponèmes. Comme le font très justement remarquer CHARPY et RANQUE : « Il ne faut pas se laisser abuser par un langage « trop finaliste : un anticorps de défense tréponémicide, « décelé par un contact plus ou moins prolongé avec des « tréponèmes dans un tube, en présence de doses artificiel-
« lement et anormalement forcées de complément, ne
« signifie pas que cet élément de défense soit totalement
« efficace *in vivo*, dans des conditions naturelles. »

INTÉRÊT DU TEST D'IMMOBILISATION

Nous avons vu, tout au long de ces pages, les nombreux services que peut rendre le test d'immobilisation. Il ne résout cependant pas tous les cas avec un égal bonheur. C'est pourquoi il faut savoir le prescrire à bon escient, d'autant que la difficulté de son exécution n'en autorise pas l'emploi généralisé.

Il nous a donc paru utile de donner, pour terminer, un aperçu sur ses indications, telles qu'on peut les envisager dans l'état actuel de nos connaissances. Cette étude sera divisée en deux parties, suivant que l'on demande au test d'immobilisation des renseignements d'ordre diagnostique, ou au contraire, que l'on veuille contrôler l'évolution d'une syphilis traitée.

Intérêt diagnostique

Nous sommes en présence d'un sujet qui n'a jamais été reconnu syphilitique, ni traité comme tel. Cependant, on est porté à soupçonner chez lui l'existence d'une spécificité, en se basant sur des arguments cliniques, sérologiques ou anamnestiques. Plusieurs cas peuvent se rencontrer :

1. — *Le sujet présente des symptômes cliniques pouvant être rapportés à une syphilis.* Les réactions sérologiques habituelles sont pratiquées :

— Celles-ci sont fortement positives : cela nous donne de sérieuses présomptions en faveur d'une syphilis, et le test d'immobilisation serait superflu.

— Elles sont faiblement positives, dissociées ou même négatives : le cas est plus intéressant ; nous avons vu que dès la période de latence, et à plus forte raison au cours des syphilis tardives à symptomatologie cardio-vasculaire, nerveuse et même cutanée, les réactions de réagine étaient souvent négatives, en dehors de toute thérapeutique. Nous avons vu, par contre, que le test d'immobilisation était constamment positif dans ces syphilis anciennes. Son emploi sera donc, en l'occurrence, des plus justifié.

2. — *Il n'y a pas de signes cliniques de syphilis.* Par contre, les réactions sérologiques positives, souvent découvertes à l'occasion d'un examen systématique, font hésiter quant au diagnostic. S'agit-il d'une syphilis asymptomatique ou d'une fausse réaction biologique?

Les réactions positives à tort peuvent être reconnues à certains caractères : elles sont généralement transitoires et peuvent déjà être négatives à un prochain examen de contrôle; il est rare, par contre, de les voir persister indéfiniment. Avant d'envisager le test d'immobilisation, on procédera donc à un nouvel examen sérologique.

D'autre part, ces réactions sont très souvent incomplètes : la positivité étant par exemple limitée aux réactions de flocculation, ou inversement aux réactions d'hémolyse.

Si malgré cela on n'arrive pas à éclairer le diagnostic, il faut avoir recours au test de NELSON qui apportera la certitude.

3. — *Il n'y a pas de signes cliniques, mais le sujet a pu être contaminé autrefois, par un conjoint ou un ascendant :*

— Les réactions sérologiques, si elles sont positives, nous donnent de fortes présomptions d'atteinte spécifique.

— Leur négativité, au contraire, ne permet pas d'éliminer la syphilis. En effet, après un contagement effectif, la maladie a pu évoluer de façon camouflée et passer inaperçue; à la longue, les réactions sérologiques se négativent. Nous savons que les anticorps immobilisants, au contraire, persistent dans le sérum à un taux très élevé dans les infections anciennes non traitées. Le test d'immobilisation fournira, par conséquent, un excellent élément de diagnostic rétrospectif.

Le test d'immobilisation des tréponèmes est donc inutile toutes les fois que l'on observe une concordance absolue entre les faits cliniques et les examens de laboratoire classiques (réactions sérologiques et examen micros-

copique direct pour la recherche des tréponèmes dans les lésions de syphilis primaire).

Il est indiqué dans tous les cas où l'examen bactériologique est impraticable et où l'on est arrêté par le désaccord entre sérologie classique et clinique.

C'est au test qualitatif que nous aurons recours, car nous recherchons uniquement une précision diagnostique, pour laquelle il sera largement suffisant.

Intérêt thérapeutique

Chez les malades porteurs de syphilis reconnues et traitées, on a voulu faire du test d'immobilisation, et plus particulièrement du test quantitatif, un témoin de l'évolutivité du processus syphilitique, un moyen d'apprécier l'efficacité d'un traitement, en un mot le test de guérison certaine. Le titre des anticorps baisse-t-il au cours de plusieurs examens successifs ? On peut en inférer que la maladie évolue vers la guérison ; au contraire, se maintient-il à un niveau élevé ? On doit poursuivre le traitement jusqu'à négativation complète.

Malheureusement, on est amené à l'heure actuelle, à revoir cette manière de voir. Certes, nous avons pu constater au cours des pages qui précèdent, qu'avec un traitement bien conduit et instauré suffisamment tôt l'on pouvait arriver à faire disparaître les immobilisines du sérum. Mais, dans de nombreux cas, et cela d'autant plus que la maladie a évolué plus longtemps sans traitement, le taux des anticorps reste relativement fixe, malgré la poursuite de la thérapeutique pendant trois et quatre années. Cela a conduit à parler de « *tests irréductibles* » par analogie avec ce que l'on avait appelé en sérologie classique le « *B.W. irréductible* », étant bien entendu, qu'il s'agit, dans l'un et l'autre cas, des résultats obtenus par voie quantitative.

Il semble donc qu'à l'heure actuelle, nous ne pouvons considérer le test d'immobilisation comme un *test d'évolutivité*, pas plus que nous n'avons pu en faire un témoin de l'immunité. Il ne faut pas lui demander au delà de ce qu'il peut nous donner, c'est-à-dire détecter l'anti-

corps tréponémicide si celui-ci est présent dans le sérum. Son irréductibilité s'explique facilement si l'on se réfère aux vues de GASTINEL, qui fait du T.I.T. une preuve de la présence *actuelle ou passée* du tréponème dans l'organisme, mettant en évidence la réaction d'*antigénie* décrite par cet auteur.

Enfin, il faut renoncer à faire du T.I.T. un *test de guérison*. Tout au plus peut-il nous donner de fortes présomptions en faveur de celle-ci chaque fois qu'il se négative et se maintient négatif après l'action du traitement, ce qui n'empêchera pas, cependant, de s'entourer de toutes les garanties désirables en pratiquant un examen clinique attentif et des réactions sérologiques classiques.

Le test d'immobilisation n'apporte en somme qu'un facteur supplémentaire de certitude à cet ensemble de données.

CONCLUSION

Nous avons essayé, au cours de cette étude, de dégager l'essentiel des connaissances et des résultats apportés par cette méthode. Que faut-il maintenant en conclure, et quels enseignements en tirer ?

Tout d'abord, il est certain que le test d'immobilisation constitue une étape marquante de la sérologie. Il a fait la preuve de sa spécificité, encore que TOURAINE lui reproche d'être positif à tort dans certains cas (*lèpre* et autres affections non syphilitiques).

Il faut se garder, cependant, de vouloir en faire une méthode générale : on doit le réserver à certaines indications, actuellement bien précises, que le clinicien saura choisir avec discernement. Du reste, sa complexité technique est un obstacle sérieux à son extension à la pratique journalière : il faudra pour cela attendre que des simplifications considérables lui soient apportées.

Les réactions dites d'adhérence-disparition et d'agglutination représentent le premier pas effectué dans cette voie de recherches, qui seront certainement fructueuses. La réaction d'agglutination, en particulier, se recommande d'une grande simplicité technique, qui la mettrait à portée d'une banale réaction sérologique. Malheureusement, il apparaît de plus en plus que les réagines classiques peuvent être responsables de fausses agglutinations, et qu'il faut au préalable les saturer.

Le principal intérêt du test d'immobilisation réside dans le diagnostic des cas douteux, où s'observe une discordance entre la clinique et la sérologie classique. Pour résumer à l'extrême :

- Syphilis asymptomatique avec sérologie positive.
- Syphilis symptomatique avec sérologie négative.
- Sérologie positive sans syphilis (fausses réactions biologiques.)

Par contre, lorsque la concordance est absolue, le T.I.T. ne s'impose pas.

Dans ce cas, cependant, il a servi, selon le mot de RANQUE, à « réhabiliter le B.W. » en montrant que le nombre d'erreurs que l'on pouvait lui attribuer était somme toute minime. Le fait est surtout patent depuis la généralisation des antigènes cardiolipidiques, qui ont permis de réduire le pourcentage des fausses réactions biologiques de 5 % à 0,3 %.

Enfin, dans les syphilis débutantes, l'apparition plus tardive des immobilisines par rapport aux réagines ne fait pas du test d'immobilisation une méthode de diagnostic supérieure aux réactions classiques.

En matière de thérapeutique, l'expérience que l'on a actuellement montre qu'il ne faut pas considérer le test comme un critère absolu de guérison. Il est apparu en effet, très rapidement qu'il demeure souvent irréductible en dépit de tous les efforts : on ne peut donc en tirer aucune indication valable quant à la continuation ou l'arrêt du traitement.

Réserveons le test d'immobilisation à ses indications de choix, mais gardons la sérologie classique comme base de diagnostic sérologique de la syphilis : dépistage, pratique courante. Il serait également souhaitable que loin de tout attendre du test de NELSON, l'on développât les méthodes de surveillance sérologique par les réactions quantitatives : *réactions de flocculation* type KLINE, *réactions d'hémolyse*, type KOLMER, en utilisant bien entendu les antigènes à base de *cardio-lipine*, beaucoup moins empiriques que les antigènes lipoïdiques.

Ainsi conçu, le séro-diagnostic de la syphilis, grâce aux réactions sérologiques qualitatives et quantitatives, heureusement complétées par l'emploi judicieux du test d'immobilisation, offre pour le clinicien un champ d'investigation toujours plus grand dans la connaissance de cette affection.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ANDERSON, R. I., KENT, J. F., et SANDERS, R. W.
Frozen Syphilomatous rabbit testes as source of treponema pallidum for the immobilization test for Syphilis. 1954. Symposium on recent advances in the study of Venereal Diseases. Washington, D. C., U. S. Public Health Services 1954.
- 2 — ARCHAMBAULT, J.
Immobilization of Treponema Pallidum in Vitro by a specific antibody produced in Syphilis and Complément. 1950. *Canad. Med. Ass. J.* 63 : 483 - 485.
- 3 — BARNETT, C. W.
The treponemal immobilization test in the diagnosis of Syphilis.. 1951. *Stanford Med. Bull.* 9 : 205 - 206.
- 4 — BESSEMAN, A., DOUSSY P., et DE RUDDER, L. D.
L'immunité syphilitique naturelle et les immobilisines contre le T. P. 1952. *Bull. Acad. Méd. Belg.* 16 : 599 - 623.
- 5 — BESSEMAN, A., DOUSSY, P., et DE RUDDER, L. D.
Immobilisines antitreponemiques dans l'immunité anti-syphilitique naturelle. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 55 - 57.
- 6 — BOLGERT, M., LÉVY, G., TABERNAT, J., et CRAMER, J.
Traitement de la Syphilis primo-secondaire de l'adulte par 15.000.000 d'unités de pénicilline en série unique précédée de cyanure de mercure. Etat de la statistique après recul maximum de quatre ans. 1951. *Bull. Soc. Franç. Hop. Paris* 67 : 1.117 - 1.122.
- 7 — BOLGERT, M., et LÉVY, G.
Statistique du test de NELSON en particulier dans la Syphilis primo-secondaire traitée par pénicillo-thérapie en série unique. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 252 - 253.
- 8 — BOREL L.-J.
Nouvelle technique pour la production de l'orchite aigüe précoce syphilitique chez le lapin. 1952. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 146 : 32 - 33.
- 9 — BOREL L. J., SAUSSE A., et DUREL P.
Le test d'immobilisation des tréponèmes. 1952. *Concours Méd.* 74 : 858 - 860.

- 10 — BOUDIN G., et BLANCHER G.
Importance diagnostique du test de NELSON; sa négativité permet d'abandonner un diagnostic de syphilis nerveuse. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 70 - 71.
- 11 — BRICENO ROSSI A. L.
Trabajo experimental sobre reacciones inmunologicas de la treponematosi - Inmovilizacion de los treponemas. 1951. *Rev. Sanid. (Caracas)* 16 : 475 - 482.
- 12 — CAIN R. M.
The phenomenon of treponemal agglutination for the sero-diagnosis of syphilis. A preliminary report. 1953. *Canad. J. Pub. Health.* 44 : 61 - 66.
- 13 — CALMAN R. M., et MURRAY J.
The transfer of antibodies across the placenta. 1951. *Endeavour*, 10 : 27 - 32.
- 14 — CHARPY J., et RANQUE J.
De la réaction de WASSERMANN, au test de NELSON et MAYER. 1953. *III^e Colloque de la Soc. Franç. Derm. Syph. (Filiale Marseillaise)*. MASSON Ed. pp. 7 - 24.
- 15 — CHARPY J., et RANQUE J.
Test de NELSON. 1954. *Marseille Méd.* 90 : 432 - 444.
- 16 — CHORPENNING F. W., SANDERS R. W. et KENT J. F.
Treponemal immobilization test using organisms from frozen testis. 1952. *Amer J. Syph.* 36 : 401 - 406.
- 17 — CODECA L.
La signification Clinico-Sérologique de la présence d'anticorps antitreponémiques, anti-protéiques dans la syphilis latente. 1953. *Giorn. Ital. Di Dermat. E. Sifilol.* 93 : 510 - 521.
- 18 — CORDERO A. A.
La prueba de inmovilizacion treponemica. 1952. *Pren. Med. Argent.* 39 : 610 - 612.
- 19 — DAGUET G. L., et FRIBOURG-BLANC A.
Test d'immobilisation des tréponèmes et réactions sérologiques positives à tort. 1953. *Commun. à la Soc. Franç. Derm. Syph.* 8 Janvier 1953. *Sem. Hop.* 29 : 811.
- 20 — DAGUET G. L.
Nouveautés américaines concernant le test d'immobilisation des tréponèmes. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph. (Filiale Marseillaise)*. MASSON, Ed. 1953. pp. 73-86.

- 21 — DARDANONI L., LAFFIRO P.
Immobilisation des Anticorps (réaction de Nelson) antitreponémiques de groupe et antilipoïdiques dans la syphilis humaine. 1954. *Minerva Medica*. 44 : 1500 - 1505.
- 22 — DEBUIGNE G.
Résultats inconstants des tests de Nelson chez 18 P. G. de l'Hôpital psychiatrique d'Armentières. 1953. *Soc. de Méd. du Nord. Commun.* 29 Mai 1953. *Sem. Hop.* 29 : 2661.
- 23 — DELACRETAZ J., et JAEGER J.
Premiers résultats avec le test d'immobilisation des tréponèmes. Analyse de 500 tests. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed. 1953, pp. 293-295.
- 24 — DELAGE B.
Découverte de l'anticorps spécifique des sérums syphilitiques. La réaction de Nelson et Mayer. 1950. *Maroc. Méd.* 29 : 1026 - 1029.
- 25 — DEMANCHE R.
Epreuve d'immobilisation des tréponèmes de Nelson et Mayer. 1951. *Paris Méd.* 41 : 396 - 400.
- 26 — DESBORDES J. et DELAUNEY R. A.
La réaction d'immobilisation du tréponème de Nelson. 1950. *Proph. Antiverser.* 23 : 52 - 59.
- 27 — DESBORDES J. et DELAUNEY R. A.
La réaction d'immobilisation du tréponème de Nelson. 1950. *Presse Méd.* 58 : 1127 - 1128.
- 28 — DROEPFMER R., GREGURCZYK K. et GREIFELT A.
La valeur clinique du Test de Nelson pour le diagnostic de la syphilis. Expérimentation sur 335 tests de Nelson. 1954. *Medizin. Klinik*. 48 : 1398 - 1401.
- 29 — DROEPFMER R.
Test von Nelson. 1952. *Hautartz* (Munich) 3 : 97 - 100.
- 30 — DROEPFMER R., GREGURCZYK K., et GREIFELT A.
Importance du test de Nelson dans le domaine de la sérologie moderne de la syphilis. 1954. *Zeits. für Hyg. und Infek.* 138 : 427 - 441.
- 31 — DUREL P., BOREL L. J., et LOUIS J.
Résultats du test d'immobilisation dans le liquide céphalo-rachidien. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) MASSON Ed. 1953 pp. 149 - 158.

- 32 — DUREL P., SAUSSE A., COLLART P., ROIRON V., et BOREL L. J.
Le test d'immobilisation des tréponèmes (Analyse générale de la méthode. Reproduction en France). 1951. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 58 : 23 - 25. *Proph. Antivener.* 23 : 59 - 76.
- 33 — DUREL P., SAUSSE A., COLLART P., ROIRON V., et BOREL L. J.
Séro-diagnostic de la syphilis par l'immobilisation du «*treponema pallidum*» (Méthode de Nelson). 1951. *C.R. Acad. Sci. Paris.* 232 : 1038 - 1040.
- 34 — DUREL P., SAUSSE A., et BOREL L. J.
Treponemal immobilisation Test. 1952. *Brit. J. Vener. Dis.* 28 : 68 - 69.
- 35 — DUREL P., BOREL L.J., SAUSSE A.
Contribution technique au test d'immobilisation du tréponème pâle. 1953. *Amer. J. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37: 101-111.
- 36 — DUREL P., DAGUET G., BOREL L. J., FRIBOURG-BLANC A.
Réflexions sur la valeur de la sérologie dans le diagnostic et le traitement de la syphilis. 1954. *Rev. Praticien.* 3 : 28, 2013 - 2094.
- 37 — EBERSON F.
Immunity studies in experimental syphilis, II - Spirocheticidal properties of serums in latent and experimental syphilis with some observations on immunity. 1921. *Arch. Dermatol. Syphil.* 4 - 490 - 511.
- 38 — FRIBOURG - BLANC A.
Ce que le Médecin peut attendre du T.P.I. dans les incertitudes sérologiques. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed. 1953, pp. 159-170.
- 39 — FRIBOURG - BLANC A.
La valeur et l'intérêt pratique du test d'immobilisation des tréponèmes, l'interprétation des résultats qualitatifs et quantitatifs. 1954. *Maroc Médical* : 32 : 800 - 803.
- 40 — GASTINEL P., COLLART P. et SAUSSE A.
A propos du test d'immobilisation de Nelson. 1951. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 58 : 551 - 552.
- 41 — GASTINEL P., COLLART P., et BOREL L. J.
Test de Nelson et tréponèmes tués. 1952. *Ann. Inst. Pasteur.* 85 : 254 - 256.

- 42 — GASTINEL P., COLLART P., SAUSSE A., et BOREL L. J.
Le test d'immobilisation de Nelson dans la syphilis expérimentale du lapin. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 50 - 54.
- 43 — GASTINEL P., et COLLART P.
Problèmes de l'immunité dans la syphilis expérimentale. Ses rapports avec le test d'immobilisation des tréponèmes. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed. 1953, pp. 25 - 64.
- 44 — GATE J., SOHIER R., et THIVOLET J.
Premiers résultats obtenus par le test d'immobilisation de Nelson. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 54 - 55.
- 45 — GATE J., SOHIER R., THIVOLET J., SANCAZ-LARAME et ROLLAND.
L'épreuve d'immobilisation de Nelson-Mayer dans le dépistage des réactions classiques faussement positives de la syphilis. 1952. *J. Méd. Lyon* 33 : 707 - 713.
- 46 — GATE J., SOHIER R., THIVOLET J.
L'évolution du T.P.I. dans les syphilis traitées. 1953. *III^e Colloque de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed. pp. 225 - 241.
- 47 — GERNEZ-RIEUX C., HURIEZ C., et BAELDEN J.
Première série de 36 tests de Nelson. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 - 68.
- 48 — GERNEZ-RIEUX C., HURIEZ C., et BAELDEN J.
Intérêt et indications du test de Nelson dans les diverses périodes de la syphilis. 1954. *Echo Médical du Nord*. 25 : 67 - 79.
- 49 — GIGNOUX et CARRÉ.
Valeur de la réaction d'immobilisation du test de Nelson pour le diagnostic d'un chancre de l'amygdale. 1953 *Journ. Franç. d'O.R.L. et Chir. Max. Fac. Lyon*. 2 : 240.
- 50 — GOUGEROT H.
A propos de la communication de M. Vaisman et Mlle Hamelin. 1951. *Bull. Acad. Nat. Méd.* (Paris) 135 : 137-138.
- 51 — GREIFELT A., GREGURCZYK K., DOEPFNER R.
De la technique du test de Nelson et les nouvelles modifications de celle-ci. 1954. *Archiv. für Derm. und Syph.* 197 : 105 - 118.

- 52 — GUTHE.
Les maladies vénériennes en Ethiopie. 1949. *Bull. O.M.S.* 1949. V. 2. p. 94.
- 53 — HARDY P. H. et HOLLANDER D. H.
Studies on the agglutination of *Treponema Pallidum* by immune sera. 1953. Symposium on Recent Advances in study of Venereal Diseases. *Washington, D. C., U. S. Public Health Services.*
- 54 — HOLE N. H., et COOMBS R. R. A.
The conglutination phenomenon I. an introduction to the conglutination phenomenon and an account of the observations and views of previous investigators. 1947. *Am. J. Hyg.* 45 : 480 - 489.
- 55 — HARREL E. R.
Comparaison des résultats obtenus avec le test d'immobilisation du *treponema pallidum* et le test de vérification de Kahn. 1953. *Am. Journ. syph. Gon. Ven. Dis.* 37 : 330 - 337.
- 56 — HURIEZ C., et BAELDEN J.
Le test de Nelson dans les syphilis tertiaires acquises et congénitales tardives (d'après une centaine d'observations personnelles). 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale marseillaise) MASSON Ed. 269 - 276.
- 57 — IZARN P.
L'intérêt en clinique du test d'immobilisation des tréponèmes de Nelson. 1953. *Montpellier Méd.* 96^e année, 3^e Série, XLIII, N^o 1, pp. 42 - 50.
- 58 — JANSELME E., et TOURAINE A.
Action des sérums humains sur le *treponema pallidum*. 1911. *Journ. Méd. Franç.* 15 Oct. 1911.
- 59 — JANKOVIC B.
Epreuve d'immobilisation du tréponème pale selon Nelson (test de Nelson) 1953. *Srpski Arhiv. Belgrade* - 81 : 750 - 756.
- 60 — JOULIA P., PAUTRIZEL R., LÉGLISE F., et TEXIER L.
Comparaison entre le test de Nelson et la sérologie classique. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) MASSON Ed. 121 - 130.
- 61 — KHAN A. S., NELSON R. A. Jr, TURNER T. B.
Immunological relationships among species and strains of virulent treponemes as determined with the treponemal immobilization test. 1951. *Amer. J. Hyg.* 53 : 296 - 316.

- 62 — LAVERGNE G. H.
Le test de Nelson d'immobilisation des tréponèmes. Son intérêt pratique. 1951. *Paris Méd.* 4 : 79 - 81.
- 63 — LAVERGNE G. H.
Le test de Nelson et le diagnostic de la syphilis. Tréponème test. Intra-dermo-réaction pour le diagnostic de la syphilis. 1952. *Gaz. Méd. France* 59 : 227 - 278.
- 64 — Mc LEOD C. P. et ARNOLD R. C.
A study of immunity in experimental syphilis as demonstrated by contact exposure challenge. 1951. *J. Vener. Dis. Inform.* 32 : 279 - 283.
- 65 — Mc LEOD C. P. et MAGNUSON H. J.
Development of treponemal immobilizing antibodies in mice following injection of killed « *treponema pallidum* » (Nichols Strain) 1951. *J. Vener. Dis. Inform.* 32 : 274 - 279.
- 66 — Mc LEOD C. P. et MAGNUSON H. J.
A study of cross immunity between syphilis and yaws in treated rabbits. 1951. *J. Vener. Dis. Inform.* 32 : 305 - 309.
- 67 — Mc LEOD C. P. et MAGNUSON H. J.
Production d'anticorps immobilisants non accompagnée d'immunité active contre le tréponème pallidum, démontrée par injections de lapins et de souris avec les organismes tués. 1953. *Am. Jour. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37 : 9 - 22.
- 68 — Mc LEOD C. P. et MAGNUSON H. J.
Agglutination of *Treponema Pallidum* in syphilitic Serums. 1953. *Public Health Reports. Vol.* 68, N° 8, Août 1953, p. 747 - 785.
- 69 — LEREBoullet J.
Une réaction spécifique de la syphilis : le test d'immobilisation des tréponèmes de Nelson, son intérêt clinique. 1952. *Rev. Prat.* 2 : 821 - 823.
- 70 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Séro-diagnostic de la syphilis par immobilisation du *Treponema Pallidum* (méthode de Nelson) 1951. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 232 (3) : 272 - 273.
- 71 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Immunologie - séro-diagnostic de la syphilis par immobilisation du « *treponema pallidum* » 1951. *Proph Anti-Vénér.* 23 : 77 - 78.

- 72 — LEVADITI C.
Les immobilisations anti-tréponémiques (Méthode de Nelson et Mayer) 1951. *Presse Médicale*. 59 : 1361 - 1363.
- 73 — LEVADITI C.
Le test d'immobilisation du tréponème. 1951 *Proph. Anti-vénér.* 23 : 464 - 475.
- 74 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Sous l'influence des immobilisines de Nelson et Mayer, le « *Treponema Pallidum* » perd-il sa virulence ? 1952. *Ann. Inst. Pasteur*. 82 : 635 - 638.
- 75 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
L'action du formol sur le *Treponema Pallidum*, en relation avec son aptitude à déclencher la production d'immobilisines sériques. 1952. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 146 : 514 - 515. *Proph. Sanit. et Morale* 24 : 162 - 163.
- 76 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Les *Borrelia Duttoni*, devenus résistants aux anticorps spirillicides, se révèlent-ils réfractaires aux immobilisines de Nelson et Mayer ? 1952. *Ann. Inst. Pasteur* 83 : 437 - 442.
- 77 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Bismuthothérapie expérimentale de la syphilis et réaction de Nelson et Mayer. 1952. *Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris)* 136 : 367 - 372. *Proph. Sanit. et Morale* 24 : 321 - 327.
- 78 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Test de Nelson et Mayer. Nouvelles recherches cliniques et expérimentales. 1952. *Presse Méd.* 60 : 1231 - 1233.
- 79 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Test de Nelson et Mayer. 1952. *Proph. Sanit. Morale* 24 : 311 - 321.
- 80 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Le *treponema pallidum* dévitalisé par le rayonnement ultraviolet est-il un antigène immobilisant ? 1952. *Ann. Institut Pasteur* 83 : 263-265. *Proph. Sanit. Morale* 24 : 160-162.
- 81 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Le *treponema pallidum* dévitalisé par la chaleur est-il un antigène immobilisant ? 1952. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 146 : 512. *Proph. Sanit. Morale* 24 : 160 - 163.

- 82 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Le test d'immobilisation des tréponèmes au cours du traitement de la syphilis expérimentale par l'association pénicilline-bismuth. 1954. *Presse Médicale* 62 : 829 - 830.
- 83 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Trois années de pratique du test d'immobilisation du *Treponema Pallidum* (Méthode de Nelson et Mayer). 1954. *Presse Médicale* 62 : 1074 - 1075.
- 84 — LEVADITI C., VAISMAN A., et HAMELIN A.
Le test de Nelson-Mayer (immobilisines anti-tréponémiques) au cours du traitement de la syphilis expérimentale par la pénicilline. 1953. *Presse Méd.* 61 : 401 - 402.
- 85 — MAGNUSON H. J., et THOMPSON F. A.
Treponemal immobilization of normal and syphilitic sérums. 1949. *J. Vener. Dis. Inform.* 30 : 309 - 320.
- 86 — MAGNUSON H. J., et THOMPSON F. A.
Heterologous strain immunity in experimental syphilis 1951. *J. Immunol.* 67 : 35 - 40.
- 87 — MAGNUSON H. J., THOMPSON F. A., et Mc LEOD C. P.
Relationship between treponemal immobilizing antibodies and acquired immunity in experimental syphilis. 1951. *J. Immunol.* 67 : 41 - 48.
- 88 — MAGNUSON H. J., et TEMIME P.
Applications du test d'immobilisation des tréponèmes. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed. 1953, pp. 101 - 107.
- 89 — MARCERON L.
Premières réflexions d'un clinicien devant le test de Nelson. 1952. *Proph. Sanit. Morale* 24 : 73 - 77.
- 90 — MARCERON L.
Le praticien devant le T.P.I. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) .MASSON Ed. 1953, pp. 318 - 319.
- 91 — MARCHIONINI A., et MEINICKE K.
De l'importance du test de Nelson dans la pratique de la sérologie de la syphilis. 1953. *Münchener Medizinische Wochenschrift.* 95 : 907 - 909.

- 92 — MARGAROT J., CARRÈRE L., IZARN P., et ROUX J.
Le test d'immobilisation des tréponèmes dans les syphilis anciennes. Confrontation avec la sérologie classique et la clinique. 1953. *III^e Coll. Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed. 1953, pp. 309 - 317.
- 93 — MARGAROT J., CARRÈRE L., RIMBAUD P., ROUX J. et IZARN P.
Le test d'immobilisation des tréponèmes de la syphilis. Résultat de 100 observations. 1953. *Comm. Soc. Sci. Méd. Biol. Montpellier et Languedoc Médit.* 12 Déc. 1952. *Sem. Hop.* 29 : 1361.
- 94 — MARSHAK L. C. et ROTHMAN S.
Skin testing with a purified suspension of treponema pallidum. 1952. *Am. Jour. Syph.* 35 : 35 - 41.
- 95 — MERKLEN F. P., et BERTAUX P.
Quelques résultats comparés de test de Nelson et de test de Neurath. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59: 70.
- 96 — MILLER J. L., SLATKIN M. H., LUPTON E. S., et BRODEY M.
Studies on the value of the T.P.I. test in the diagnosis of syphilis. 1952. *Amer. J. Syph.* 36 : 559 - 565.
- 97 — MILLER J. L. SLATKIN M. H, FEINER R. R., etc...
Treponemal immobilization test. Reliability of results for the diagnosis of syphilis. 1952. *J. Amer. Méd. Ass.* 149 : 987 - 991.
- 98 — MILLER G. W., et SMITH H. B.
Use of the Treponema Pallidum immobilization test in a syphilis control program. 1953. *Am. Jour. Syph. Gon. Vénér. Dis.* 37 : 424 - 426.
- 99 — MOHR C. F., MOORE J. E., NELSON R. A., et HILL J. H.
Studies on the relationship of treponemal antibody to probably biologic false positive sérologic test for syphilis. 1950. *Amer. J. Syph.* 34 : 405 - 409.
- 100 — MOLINE R.
Contribution à l'étude du test de Nelson. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 59.
- 101 — MOORE J. E.
Biologically false positive sérologie tests for syphilis. 1952. *J. Amer. Med. Ass.* 150 : 467 - 473.

- 102 — MONTESTRUC E., BLACHE R., et LABORDE R.
Les fausses réactions sérologiques de la syphilis à la Martinique. 1951. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 1951.
- 103 — NELSON R. A.
Factors affecting the survival of treponema Pallidum in vitro. 1948. *Am. J. Hyg.* 48 : 120 - 132.
- 104 — NELSON R. A. Jr, et STEINMAN H. G.
Factors affecting survival of Treponema Pallidum in vitro. 1948. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 68 : 588.
- 105 — NELSON R. A., et MAYER M. M.
Immobilization of treponema pallidum in vitro by antibody produced in syphilitic infection. 1949. *J. Exp. Med.* 89 : 369 - 393.
- 106 — NELSON R. A. Jr, ZHEUTLIN H. E. C., DIESENDRUCK J. A., et AUSTIN P. G. M.
Studies on treponemal immobilizing antibodies in syphilis - II - Incidence in sérum and spinal fluid in human beings and absence in « biologic false positive » reactors. 1950. *Amer. J. Syph.* 34 : 101 - 121.
- 107 — NELSON R. A. Jr, et DIESENDRUCK J. A.
Studies on treponemal immobilizing antibodies in syphilis. - I - Techniques of measurement and factors influencing immobilization. 1951. *J. Immunolog.* 66 : 667 - 685.
- 108 — NELSON R. A.
Ueber den Treponema Pallidum Immobilisierungstest Mitteilungen ueber ein Treponema Haft - und - Schwundphänomen. *Der Hautarzt*, 3^e Année, N^o 10, Oct. 1952, p. 436
- 109 — NELSON R. A.
Changing concepts in the sero diagnosis of syphilis Specific treponemal antibody versus Wassermann réagin. 1952. *Brit. J. Vener. Dis.* 28 : 160 - 168.
- 110 — NELSON R. A.
Le test d'immobilisation des tréponèmes et le phénomène d'adhérence - disparition. 1952. *Presse Méd.* 60 : 1719-1721.
- 111 — NELSON R. A.
Le test d'immobilisation des tréponèmes dans la syphilis. Recherches biologiques et cliniques. 1953. *III Coll. Soc. Franç. Derm. Syph. (Filiale Marseillaise)*. MASSON Ed. pp. 87 - 100.

- 112 — NELSON R. A.
Le test d'immobilisation du tréponème dans la Marine Américaine. 1953. *Am. Jour. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37: 1-8.
- 113 — NICHOLS H. J., et HOUGH W. H.
Demonstration of spirochetes pallida in the cerebro-spinal fluid from a patient with nervous relapse. 1913. *J. Amér. Med. Ass.* 60 : 108 - 110.
- 114 — NIELSEN H. A., et REYN A.
En ny serodiagnostisk prove for syfilis : T.P.I. (Nelson). 1952. *Ugeskr. Laeg.* 114 : 1477 - 1485.
- 115 — NIELSEN H. A.
Elimination of inconclusive results in the Treponemal Immobilization test. 1953. *Nature*, Vol. 171, 6 Juin 1953, p. 1030.
- 116 — NIELSEN A.
Valeur clinique du test T.P.I. (par immobilisation du Tréponème). 1954. *Acta Dermato-Venereologica* 34: 102-109.
- 117 — OLANSKY S., CHAMBLEE A. H., HILL G. et J. H.
Etude préliminaire de réactions biologiques faussement positives dans 4 tests d'immobilisation du tréponème. 1953. *Am. Jour. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37 : 23 - 28.
- 118 — PAGÉS F., GIRARD J., et PERROT J.
I - Intérêt diagnostique du test de Nelson en milieu militaire.
II - Intérêt particulier du test de Nelson pour le diagnostic des tréponématoses (syphilis et pian) chez les sujets de race noire. 1953. *Comm. Soc. Méd. Mil. Franç.* 11 Juin 1953. *Sem. Hop.* 29 : 2733.
- 119 — PAGÉS P., LAFON R., IZARN P., LABAUGE R., ROUX J., BONNET H., BERTRAND A.
Tabo-paralyse générale et maladie de Hodgson avec réactions biologiques et test d'immobilisation négatifs. 1953. *III^e Coll. Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed., pp. 306 - 309.
- 120 — PERRIN L., BORD B., DÉTRÉ F., VIEU C. F.
Syphilis conjugale dépistée à l'occasion d'un examen systématique. Femme donneuse de sang. Séro-réactions dissociées; test de Nelson positif chez les deux conjoints. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 58 : 460 - 462.

- 121 — PORTNOY J., HARRIS A., et OLANSKY S.
Etude du test d'immobilisation (T.P.I.) du *treponema pallidum*. 1953. *Am. J. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37 : 101-111.
- 122 — PORTNOY J., OLANSKY S., et EDMUNSON W. F.
Etude sur le test d'immobilisation du *treponema pallidum*. 1954. *Am. J. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37 : 413 - 424.
- 123 — PUCCINELLI V. A.
La pluralita degli anticorpi nel siero del sifilitico e sua importanza nella pratica clinica. 1951. *Atti Del. XXXVIII Congresso della Soc. Ital. Derm. Sifil.* (Catania) 2 : 1.123.
- 124 — PUCCINELLI V. A.
Considérations sur la valeur clinique de la recherche de différents anticorps dans le sang du syphilitique. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise). MASSON Ed. pp. 131 - 148.
- 125 — RABUT R.
Réflexions sur le test de Nelson. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 57 - 59.
- 126 — RABUT R.
Le test d'immobilisation du tréponème. *Hôpital (Paris)* 40 : 153.
- 127 — RAINAUT.
Intérêt de l'utilisation précoce du T.I.T. de Nelson en cas de négativité de la réaction de Bordet-Wassermann. 1953. *Comm. à la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) 20 Juin 1953. *Sem. Hop.* 29 : 3.331.
- 128 — RANQUE J., TRAMIER G., DEPIEDS R., MOIGNOUX J. B.
Résultats de 215 épreuves d'immobilisation spécifique du tréponème (Test de Nelson). 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 406 - 408.
- 129 — RANQUE J., TRAMIER G., DEPIEDS R., MOIGNOUX J. B.
Les accidents de la procréation et le diagnostic biologique de la syphilis par le test de Nelson-Mayer. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) MASSON Ed. pp. 243 - 267.
- 130 — RANQUE J., GALLAIS P., DEPIEDS R., et MOIGNOUX J.B.
Intérêt du test de Nelson en milieu tropical. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) MASSON Ed. pp. 171 - 220.

- 131 — RANQUE J., et TRAMIER G.
Etude statistique comparative des réponses fournies par le test de Nelson et les méthodes sérologiques classiques, 1953, *Comm. à la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) 25. Avril 1953. *Sem. Hôp.* 29 : 2.534.
- 132 — REYN A. et NIELSEN H. A.
Technique du T.P.I. se rapportant spécialement aux problèmes de survie du tréponème. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) MASSON Ed. pp. 111 - 120.
- 133 — RICE F. A. H., et NELSON R. A.
The isolation from beef serum of a survival factor for treponema pallidum. *J. Biol. Chem.* 191 : 35 - 41.
- 134 — RIMBAUD P.
Biologistes et Cliniciens devant le problème du traitement de la Syphilis, 1954. *L'Hôpital* 42 : 466 - 467.
- 135 — ROLLIER R. et PELBOIS F.
Le test de Nelson dans la lèpre. Premiers résultats portant sur 41 malades, 1954. *Maroc Méd.* 32 : 776 - 778.
- 136 — ROLLIER R. et PELBOIS F.
Le test de Nelson envisagé comme test de guérison dans la syphilis. Etude de 143 cas. *Maroc Méd.* 32 : 803 - 806.
- 137 — ROY A N., HILL J. H., GOWDEY J. L., KELCEL L. C., REIN C. R.
Comparaison de la méthode du test de Neurath et de l'immobilisation du treponema pallidum, 1953. *Am. Journ. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37 : 338 - 343.
- 138 — SAUSSE A.
Technique du test d'immobilisation des tréponèmes (T.I.T.). 1951. *Ann. Biol. Clin.* 9 : 49 - 503.
- 139 — SAUSSE A., BOREL L. J., et LOUIS J.
Le test d'immobilisation des T.P. Résultats chez les malades traités. 1951. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 58 : 552-557.
- 140 — SAUSSE A., ROIRON V., BOREL L. J., et MARIEN J.
Le test de Nelson. Son intérêt pour le diagnostic de la syphilis chez les sujets non traités. 1951. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 58 : 521 - 526.
- 141 — SAUSSE A., BOREL L. J., LOUIS J., et PIERRE O.
Le test d'immobilisation des tréponèmes (T.I.T.). Confrontation avec la sérologie classique. Examen du L.C.R. 1952. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 59 : 59 - 67.

- 142 — SAUSSE A., BOREL L. J., et DUREL P.
Notes sur le test de Nelson. 1952. *Médecine*, 33 (3) : 16-20.
- 143 — SAUTET J.
Fréquence et cause des fausses réactions sérologiques positives à la syphilis en pays tropical. 1951. *Rev. Serv. Santé Publ. Guadeloupe*. 1951, N° 2, p. 55.
- 144 — SAURINO V. R.
Modification du milieu de suspension Nelson du *Treponema Pallidum* pour son emploi dans le test d'immobilisation du T.P. 1953. *Am. J. Syph. Gon. Vener. Dis.* 37: 112-117.
- 145 — TANI T., et OGIUTI K.
Das Wesen der syphilisimmunität. Die Spirochätoszide Fähigkeit des Syphilisserums. 1936. *Jap. J. Exp. Méd.* 1936, 14, p. 457.
- 146 — TANI T.
Untersuchungen über die Agglutination der Syphilis-spirochäten. 1940. *Japan J. Exper. Med.* 18 : 11 - 37.
- 147 — TAUBER H., Mc LEOD C., GARSON W., et MAGNUSON H. J.
Spirocheticidal activity of plasma and serum fractions. 1951. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 78 : 110 - 114.
- 148 — THIVOLET J., FLOCH H., ROLLAND M., et SOHIER R.
Etude des T.P.I. chez les lépreux. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Dermat. Syph. (Filiale Marseillaise)*. MASSON Ed. pp. 221 - 223.
- 149 — THIVOLET J.
La réaction d'immobilisation du tréponème de Nelson. 1952. *Rév. Lyon. Méd. Janvier* 13 - 19.
- 150 — THOMPSON F. A. Jr, GREENBERG B. G., et MAGNUSON H. J.
The relationship between immobilizing and spirocheticidal antibodies against *treponema pallidum*. 1950. *J. Bact.* 60 : 473 - 480.
- 151 — THOMPSON F. A., et MAGNUSON H. J.
Studies on increasing the sensitivity of the treponemal immobilization test for syphilis. *Amér. J. Syph.* 35 : 21 - 34.
- 152 — TOURAINE A.
Les anticorps syphilitiques. Essais de sero-agglutination de la syphilis. 1912. *Thèse Médecine. Paris. G. Steinheil, Ed.*

- 153 — TOURAINE A.
Etude critique de la réaction d'immobilisation des tréponèmes dite « Test de Nelson ». 1953. *Presse Méd.* 61 : 77 - 80.
- 154 — TOURAINE A.
Les débuts du T.I.T. en 1912. 1953. *III^e Coll. de la Soc. Franç. Derm. Syph.* (Filiale Marseillaise) MASSON Ed. pp. 298 - 299.
- 155 — TURNER T. B.
Protective antibodies in the serum of syphilitic rabbits. 1939. *J. Exp. Méd.* 69 : 867 - 890.
- 156 — TURNER T. B., KLUTH F. C., Mc LEOD C., et WINSOR C. P.
Protective antibodies in the serum of syphilitic patients. 1948. *Amér. J. Hyg.* 48 : 173 - 181.
- 157 — TURNER T. B., et NELSON R. A. Jr.
The relationship of treponemal immobilizing antibody to immunity in syphilis 1-2. 1950. *Trans. Ass. Amer. Phys.* 63: 112 - 117.
- 158 — TURNER T. B., Mc LEOD C., et UPDYKE E.
Cross immunity in experimental syphilis, yaws and venereal spirochetosis of rabbits. 1947. *Am. J. Hyg. Sept.* 1947, N° 2, p. 287.
- 159 — VAISMAN A., et HAMELIN A.
Le séro-diagnostic immunologique de la syphilis par l'immobilisation du *treponema pallidum* (méthode de Nelson) 1951. *Bull. Acad. Nat. Méd.* (Paris) 135 : 132 - 138. *Proph. Antivénér.* 23 : 79 - 84.
- 160 — VAISMAN A., et HAMELIN A.
Le test d'immobilisation du « *treponema pallidum* » Réaction de Nelson). 1951. *Presse Méd.* 59 : 1418 - 1420. *Proth. Antivénér.* 23 : 476 - 484.
- 161 — VARELA G., et ORLATE J.
Anticuerpos contra el *Treponema carateum* del « mal del Pinto » en el suero sanguino de pacientes de esta enfermedad. 1950. *Méd. Mexico, Juillet* 1950, V. 30, N° 608, p. 316.
- 162 — VILLANOVA X., DE DULANTO F., et CATASUS J. M.
Un progrès important dans la sérologie de la syphilis. Le test de Nelson d'immobilisation des tréponèmes. 1953. *Medicina Clínica* 20 : 1 - 13.

- 163 — ZINSSER H., HOPKINS J. G., et Mc BURNEY M.
Studies on *Treponema Pallidum* and syphilis IV. The difference in behaviour in immune serum between cultivated non virulent *Treponema pallidum* and virulent *Treponema* formations. 1916. *J. Exp. Méd.* 23 : 341 - 352.
- 164 — Etude des Facteurs intervenant dans la réaction du test d'immobilisation de Nelson et Mayer (pouvoir anti-complémentaire éventuel du milieu de survie). *Sem. Hop. (Ann. de Biol., B.* 186).
- 165 — Etude comparée de la réaction d'immobilisation de Nelson-Mayer et des réactions de fixation du complément effectuées avec les antigènes tréponémiques (souche Reiter) et les antigènes cardiolipidiques. *Sem. Hop. (Annales Biologie, B.* 118).
- 166 — Test d'immobilisation du Tréponème. *Sem. Hop. (Archives d'Ana. Path., A.* 105).
- 167 — The treponemal immobilization test. *Brit J. Vener. Dis.* 27 : 97 - 98.
- 168 — Une nouvelle réaction de diagnostic de la syphilis plus spécifique que la réaction de Wassermann (La réaction de Nelson). *Méd. et Hyg. Genève* 10 : 41.
-

TABLE DES MATIÈRES

1 — INTRODUCTION	p. 6
2 — HISTORIQUE	7
3 — PRINCIPE DU T. I. T.	11
4 — TECHNIQUE DU T. I. T. ET SES MODIFICATIONS	12
5 — LE TEST QUANTITATIF	30
6 — TECHNIQUES DÉRIVÉES DU T. I. T.	34
7 — PREMIERS RÉSULTATS DU T. I. T.	41
8 — QUELQUES NOTIONS D'IMMUNOLOGIE	59
9 — INTÉRÊT DU TEST D'IMMOBILISATION	64
10 — CONCLUSION	68
11 — BIBLIOGRAPHIE	70

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre ;

Le Test d'Immobilisation des Tréponèmes

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 25 Février 1955

Le Professeur,
L. CARRÈRE

VU :

Montpellier, le 26 Février 1955

Le Doyen,
G. GIRAUD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 28 Février 1955

Le Recteur,
DOUCET

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

